FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n° 295

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean MORTEROL

Né le 6 juillet 1933, à Nexon (Haute-Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le :

VACCINATION TRIPLE ANTIDIPHTERIQUE, ANTITETANIQUE, ANTICOQUELUCHEUSE CHEZ LE JEUNE NOURRISSON

Président : Mr. R. FASQUELLE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean MORTEROL

Né le 6 juillet 1933, à Nexon (Haute-Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le :

VACCINATION TRIPLE ANTIDIPHTERIQUE, ANTITETANIQUE, ANTICOQUELUCHEUSE CHEZ LE JEUNE NOURRISSON

Président : Mr. R. FASQUELLE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152014_0038

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
natomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
natomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
nesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
actériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
ochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
ologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
arcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
ermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
lectro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
ématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
istologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
ydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
ygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
aladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
édecine légale	DERDBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
édecine du travail	ALBAHARY (C.)
uro-chirurgie	PERTUISET (B.)
bstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
phtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur R. FASQUELLE,
Professeur de Microbiologie à la Faculté
de Médecine de Paris,

qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression
de nos sentiments très respectueux.

A Monsieur le Docteur J. ZOURBAS,
Médecin épidémiologiste du Service de
la Protection Maternelle et Infantile
du Département de la Seine,

qui a bien voulu nous confier ses travaux
et nous guider dans cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Les vaccins associés ont depuis longtemps dépassé l'impasse où ils étaient retenus par les théories concernant l'interférence antigénique. De nombreux auteurs ont prouvé expérimentalement que la compétition antigénique peut être exclue par un dosage judicieux, quantitatif et qualitatif, des différents antigènes qui entrent dans leur composition.

D'autre part, la prophylaxie spécifique moderne, qui impose l'immunisation des enfants pendant la première année contre nombre de maladies transmissibles, ne peut être réalisée par le calendrier des vaccinations que si nous disposons de vaccins associés.

Mais, alors que beaucoup s'accordent sur le problème de l'association vaccinale, bien des divergences existent encore quant à la date de vaccination de l'enfant.

Si, en France, l'immunisation triple, antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheuse, n'est pratiquée en général qu'à partir de l'âge de un an, il n'en est pas de même dans d'autres pays (U.S.A., Grande-Bretagne, Suède, Suisse, etc...), où les médecins ont l'habitude de vacciner dès l'âge de trois mois, contre ces trois maladies.

En Janvier 1962, G. RAMON rappelait un débat à l'Académie de Médecine, deux ans auparavant, où celle-ci se montrait favorable au maintien de la vaccination antidiphtérique et antitétanique entre I2 et I8 mois et à l'intérêt de la vaccination anti-coquelucheuse isolée chez le jeune nourrisson.

Pourtant, depuis la grande découverte de G. RAMON en 1923 et l'application pratique des anatoxines, de très nombreux travaux ont été

consacrés à l'immunisation. Mais plutôt que d'en réaliser une étude historique, il nous a semblé plus important de rappeler seulement deux ordres d'études, car ils nous paraissent essentiels, à savoir :

- l'aptitude immunologique du jeune nourrisson;
- le renforcement de l'immunité par adjonction aux vaccins d'un adsorbant ou "adjuvant non spécifique de l'immunité". (G. RAMON).

o

o o

L'immaturité immunologique du nouveau-né fut pressentie en 1914 par Römer et en 1925 par Ribadeau-Dumas, puis définie en 1926 par Hirszfeld. Des travaux ultérieurs ont mis en évidence la double modification, quantitative et qualitative des globulines du foetus et du nouveau-né.

Une étude électrophorétique entreprise en 1947 par Danmore, à New-York, avait montré que les gamma-globulines s'élèvent pendant la vie foetale, atteignent un taux appréciable à la naissance, puis baissent dans les deux premiers mois de la vie. Ces faits furent d'ailleurs confirmés par les travaux d'Orlandini. Il en résulte que le nouveau-né est vraisemblablement incapable de fabriquer des gamma-globulines. L'étude immuno-électrophorétique des protéines sériques du foetus et du nouveau-né ainsi que les recherches pratiquées avec des gamma-globulines marquées à l'iode radioactif, semblent démontrer que le foetus est incapable de fabriquer des gamma-globulines dans les conditions physiologiques normales et que celles-ci sont fournies par sa mère, et cette incapacité semble se poursuivre pendant les premiers mois de la vie.

L'étude immuno-électrophorétique, qui met en évidence beaucoup plus de fractions globuliniques que l'électrophorèse simple, a été réalisée récemment à Genève par Scheidegger et R. Martin du Pan. Elle a permis de mettre en évidence la brusque apparition des gamma-globulines à la quatorzième semaine de la vie foetale, au moment où le placenta devient perméable, alors que, parmi les autres protéines sériques, certaines sont déjà présentes et d'autres n'apparaîtront que plus tard. Parmi celles qui n'apparaîtront qu'après la naissance, il existe deux fractions de beta-globulines : la β 2A et la β 2M; ces deux fractions sont toujours absentes à la naissance, et apparaissent dans les deux premiers mois de la vie. Il est important de remarquer que les gamma-globulines ainsi que certaines béta-globulines sont d'origine extra-hépatiques, alors que la majorité des protéines sériques sont fabriquées par le foie. Il est

possible qu'à la naissance, les organes ne fabriquent pas ces protéines ou ne les libèrent pas encore dans la circulation. D'autre part, l'étude des protéines sériques d'un enfant atteint d'agamma-globulinémie totale a démontré non seulement l'absence de gamma-globulines, mais aussi celle des fractions 2A et 2M, suggérant un lieu de formation extra-hépatique commun à ces deux fractions. On pourrait ainsi admettre par analogie que de même que des fractions de globulines n'apparaissent pas dans la circulation avant le premier mois de la vie, il en serait de même pour les gamma-globulines, le nouveau-né étant incapable de les fabriquer ou de les libérer dans la circulation, du moins dans les conditions physiologiques normales.

Les études de LONGWORTH, LUBSCHEZ, de KNAPP , de MOORE, entre 1945 et 1949, confirmées en France par ROYER et CORBEEL en 1956, aboutissent à des conclusions semblables :

- chute des gamma-globulines de la naissance jusqu'à 2 ou 3 mois, où les chiffres atteignent un minimum;
- remontée lente à partir de 3 mois pour atteindre des taux égaux à ceux de l'adulte à l'âge de 5 ans.

L'allure de cette courbe résulterait :

- de la perte progressive des gamma-globulines héritées de la mère et dont la demi-vie est d'environ 30 jours (BAAR et WIENER);

- de leur remplacement progressif par des gamma-globulines synthétisées par le nourrisson lui-même.

Et R. MARTIN du PAN conclut ainsi : "Il semble bien que si le nouveau-né peut se défendre contre la majorité des infections grâce à une immunité passive et peut-être aussi à son système properdine, il serait encore peu apte à s'immuniser de façon active, en tout cas pendant les premiers mois de la vie. Il serait donc préférable de n'entreprendre la vaccination qu'après les premiers mois de la vie".

Mais si le nourrisson de moins de 3 mois s'immunise moins facile-

ment que l'enfant plus âgé, les résultats des immunisations avant 3 mois dépendent de la nature et de la puissance des antigènes vaccinaux.

Retenant les cas où l'immunisation passive maternelle n'intervient pas, DI SANT AGNESE conclut à des succès variables.

Selon cet auteur :

- l'immunisation antitétanique est excellente, même à la naissance.
- l'immunisation anti-coquelucheuse est beaucoup moins efficace, et n'est possible qu'avec des vaccins adsorbés, sans empêcher toutefois des échecs. DI SANT AGNESE titre les agglutinines spécifiques de 198 nouveau-nés vaccinés au septième jour et observés pendant 18 mois. Des titres satisfaisants ne sont obtenus que dans 54 % des cas après la troisième injection et dans 39 % des cas au bout de 18 mois, six mois après rappel.

Les études immunologiques de UNGAR et épidémiologiques de SAKO confirment des faits, ainsi que les travaux effectués en France. Cherchant à faire baisser le taux de la mortalité coquelucheuse, J. ZOURBAS étudie la vaccination des enfants à la naissance. L'auteur administre à trois groupes d'enfants, d'âges différents (le premier groupe comprenant des enfants de 1 à 15 jours), du vaccin anti-coquelucheux adsorbé sur hydroxyde d'alumine et associé aux anatoxines diphtérique et tétanique. Procédant à la détermination du taux d'agglutinines avant la vaccination, il constate que ce taux est appréciable chez le nouveau-né, mais s'abaisse progressivement pour devenir nul vers le deuxième mois. Après la première vaccination, le taux baisse chez les enfants les plus jeunes (âgés de 1 à 15 jours) et commence à monter dans les deux autres groupes; ce n'est qu'après la deuxième injection que les taux s'élèvent dans les trois groupes, et après la troisième vaccination, on obtient des taux de 1/320 pour les plus jeunes et davantage pour les deux autres.

Ces études montrent clairement que l'enfant vacciné à la naissance a peu de capacité à fabriquer des anticorps, mais il s'en dégage également deux autres notions :

- dès le troisième mois, le pouvoir d'immunisation est important,
- la vaccination très précoce permet d'obtenir au troisième mois, et après la troisième injection, un taux de protection considéré, ainsi que nous le verrons ultérieurement, comme très satisfaisant.

D'autre part, l'immunité passive du nourrisson, transmise par la mère et accusée pendant longtemps d'entraver l'immunisation active par vaccination précoce, semble jouer un rôle éminemment variable.

Dans l'espèce humaine, le passage transplacentaire des globulines et des anticorps est sélectif. Selon G. de MURAULT, le placenta est perméable entre la neuvième et la trente-sixième semaine de la gestation aux gamma-globulines qui passent librement, cependant que les β 2A et β 2M sont retenues totalement.

L'apport d'anticorps par le colostrum et le lait est minime, et VAHLQUIST a montré par ailleurs que l'absorption intestinale d'anticorps ingérés est très faible, et ne s'observe que pendant la première semaine de la vie du nouveau-né.

Les anticorps passifs s'éliminent lentement selon une courbe exponentielle, et leur disparition semble d'autant plus tardive que le titre des anticorps à la naissance est plus élevé.

L'immunité passive due à une maladie, à une infection inapparente ou à une vaccination ancienne de la mère, est médiocre ou nulle :

a) Pour le Tétanos, l'absence d'anticorps naturels est la règle chez la mère et l'enfant. DI SANT AGNESE n'en trouve que 2 % dans un groupe de 156 nouveau-nés.

b) La Coqueluche est une maladie qui semble créer une forte immunité locale et une faible immunité humorale. L'épidémiologie démontre l'absence de protection passive pour la coqueluche, d'où la fréquence des coqueluches graves pendant le premier trimestre de la vie.

Sur 144 nouveau-nés, DI SANT AGNESE observe une absence d'anticorps dans 98 % des cas. MILLER et UNGAR donnent des résultats semblables.

c) Par contre, l'immunité passive antidiphtérique est beaucoup plus importante. Les travaux de DI SANT AGNESE, WILSDOSCWSKY (Pologne) et J. ZOURBAS montrent que, pour des populations assez différentes, la proportion d'enfants ayant des anticorps est la même et représente 50 %.

Pour pallier cette mauvaise immunité passive, il fut alors proposé de renforcer celle-ci par vaccination des femmes enceintes. Effectuée entre la 16ème et la 30ème semaine de la gestation, elle permettrait, chez le nourrisson, une immunité importante, capable de durer plusieurs mois.

Ce procédé fut préconisé par G. RAMON dès 1927 contre le tétanos, puis appliqué à la diphtérie et au tétanos par LEMETAYER, NICOL, GRASSET, GAULTIER et PIALOUX en 1950 avec des résultats favorables. Enfin un essai de vaccination anti-coquelucheuse a été effectué par COHEN et SCADRON en 1943.

Cette méthode, généralisée à toute une population, rendrait alors inutile la vaccination très précoce. Malheureusement, il est évident qu'une telle réalisation pose des problèmes multiples qui la rendent difficilement acceptable.

De sorte que le problème de l'immunité passive se réduit à une seule question : peut-elle gêner l'immunisation active par vaccination ?

La protection antitétanique et anticoquelucheuse pouvant être considérée comme nulle, ainsi que nous venons de le voir, il est bien évident qu'on ne peut l'accuser de constituer un obstacle à une immunisation active satisfaisante.

Quant à la diphtérie, la plupart des auteurs concluent avec G. RAMON que l'immunisation passive antidiphtérique n'empêche pas l'immunisation active. Cependant DI SANT AGNESE, RANDALL et GREENBEY ont observé

qu'une forte immunité passive gêne l'immunisation active, sans l'inhiber totalement.

En outre, il n'est pas impossible de créer un lien entre ces deux sortes d'immunités, en commençant assez tôt la vaccination, de façon que la rencontre entre la disparition de l'immunité passive et une immunité active suffisante survienne vers le sixième mois de vie du nourrisson.

Cette interprétation et ces résultats sont en tous points comparables aux conclusions des travaux effectués en France. Dès 1950, G. RAMON, M. LELONG, R. RICHOU et A. ROSNIER étudièrent la vaccination antidiphtérique chez le nourrisson de moins de un an. A cette date également, R. DEBRE et J. ZOURBAS présentèrent les premiers résultats français de la vaccination anticoquelucheuse chez des nourrissons immunisés dès l'âge de deux mois, à l'aide d'un vaccin D.T.C. américain.

Et cependant il ne faut pas oublier que, bien avant cette date, des travaux semblables avaient été entrepris en France, notamment par G. RAMON et RIBADEAU-DUMAS, qui semblaient montrer une immunité faible et en tout cas de durée brève.

C'est alors qu'intervient, dans l'appréciation des résultats, cette deuxième étape fondamentale dans l'évolution des vaccins : l'adjonction d'un adsorbant ou adjuvant de l'immunité, dont nous allons rappeler les caractères essentiels.

o

o o

par du phosphate d'alumine, ils étudient la composition histologique du nodule vaccinal et la fabrication des anticorps locaux et régionaux.

L'étude du nodule vaccinal est effectué quatorze jours après injection d'anatoxine adsorbée; du centre à la périphérie, les auteurs américains décrivent plusieurs zones différentes :

a) une zone centrale constituée par du phosphate d'alumine et de l'antigène adsorbé, présentant la fluorescence caractéristique;

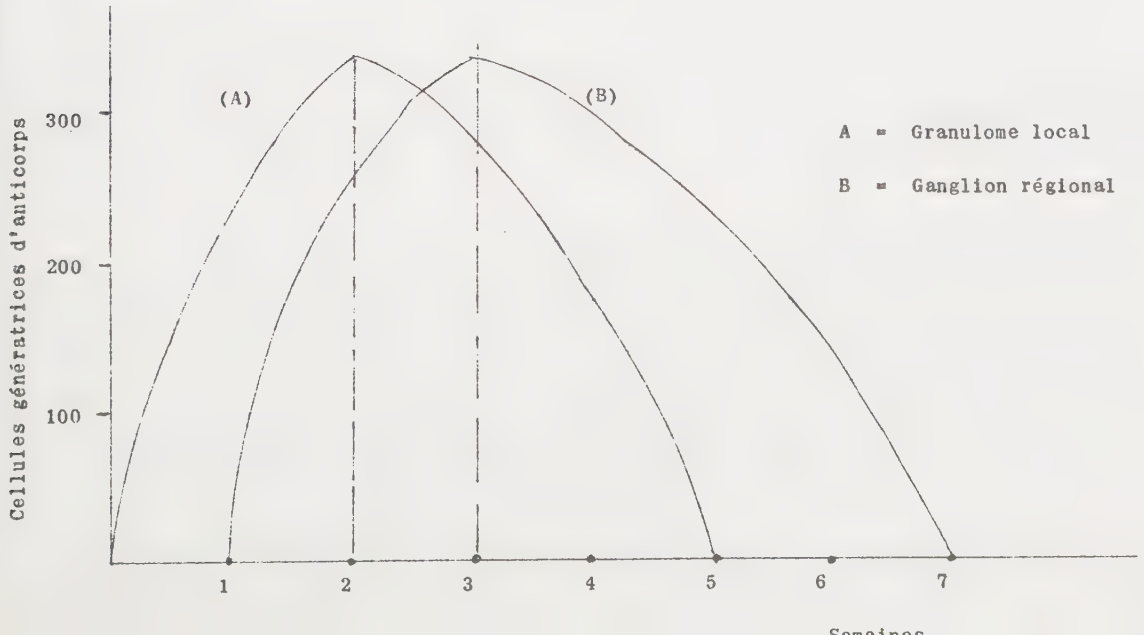
b) une zone de macrophages bourrés de granulations d'alumine chargée d'antigène;

c) une zone de cellules génératrices d'anticorps renfermant des anticorps spécifiques fluorescents;

d) un tissu fibreux de granulation enserrant le nodule par ses fibroblastes et ses fibres collagènes.

D'autre part, les auteurs procèdent à la numération des cellules fluorescentes génératrices d'anticorps de semaine en semaine à partir de l'infection vaccinale, en étudiant d'une part le nodule vaccinal et d'autre part le ganglion lymphatique régional. Ils ont construit les courbes représentant le nombre de cellules riches en anticorps en fonction du temps et ont pu mettre en évidence les faits suivants :

TABLEAU I



1°) Il y a deux centres de production d'anticorps : le ganglion régional et le granulome local.

2°) La production régionale d'anticorps atteint son maximum le quatorzième jour qui suit l'injection vaccinale; la production locale d'anticorps l'atteint le 21ème jour, puis toutes les deux diminuent progressivement.

Ces faits démontrent l'existence d'une fabrication locale supplémentaire d'anticorps due à l'adsorbant. Cette fabrication est plus tardive que la fabrication habituelle dans les lymphatiques régionaux.

Et les auteurs concluent ainsi : "L'effet adjuvant de l'adsorbant " est dû en partie à l'élimination lente de l'antigène au lieu d'injec- " tion, prolongeant la stimulation des cellules formatrices d'anticorps " dans le ganglion lymphatique régional, et en partie à la production " d'un granulome local qui renferme des cellules génératrices d'anticorps".

Du point de vue pratique, ces faits nous expliquent pourquoi l'intervalle vaccinal le plus efficace est de quatre semaines lorsque l'on utilise des vaccins adsorbés.

Mais cet "effet-retard" ne semble pas expliquer à lui seul l'intérêt de l'adsorbant. Selon PRIGGE, il se peut qu'un autre mécanisme intervienne, mis en évidence par l'utilisation des adjuvants solubles, c'est-à-dire la modification de l'état physico-chimique des colloïdes actifs grâce à l'adjuvant. Les colloïdes sont dispersés de telle manière que chaque molécule devient active, alors que les molécules de l'antigène non activé s'aggrègent en "mycéliums" dont l'activité est réduite.

Quoiqu'il en soit, l'application de la notion d'adsorbant a deux conséquences pratiques d'une portée considérable :

a) Elle permet la vaccination des enfants de moins de un an dont l'immunité est plus difficile à créer. Cette affirmation prouvée de façon indiscutable par SAKO pour la coqueluche sera analysée ultérieurement.

b) Elle permet la réduction de moitié de la quantité totale des germes H. Pertussis à injecter, et SAUER, SAKO, MILLER, DI SANT AGNESE ont bien prouvé par l'étude des épreuves de protection et de la résistance à l'infection des vaccinés qu'une dose totale de 50 milliards d'un vaccin avec adsorbant est tout aussi efficace qu'une dose totale de 100 milliards d'un vaccin sans adsorbant.

Sur le plan pratique, l'étude immunologique et épidémiologique permettant de comparer les effets des vaccins adsorbés et non adsorbés a déjà fait l'objet de nombreux rapports. Parmi ceux-ci, nous rappellerons le travail de J. ZOURBAS, qui étudie deux vaccins de même composition, ne différant que par la présence ou l'absence d'adsorbant chez les enfants entre 12 et 24 mois :

- Le Groupe I comprend 569 enfants immunisés avec un vaccin D.T.C. non adsorbé (trois doses de 2 cc.)
- Le Groupe II comprend 315 enfants immunisés avec unvaccin D.T.C. adsorbé (D.T. Perthydral en 2 cc. trois doses de 2 cc.)

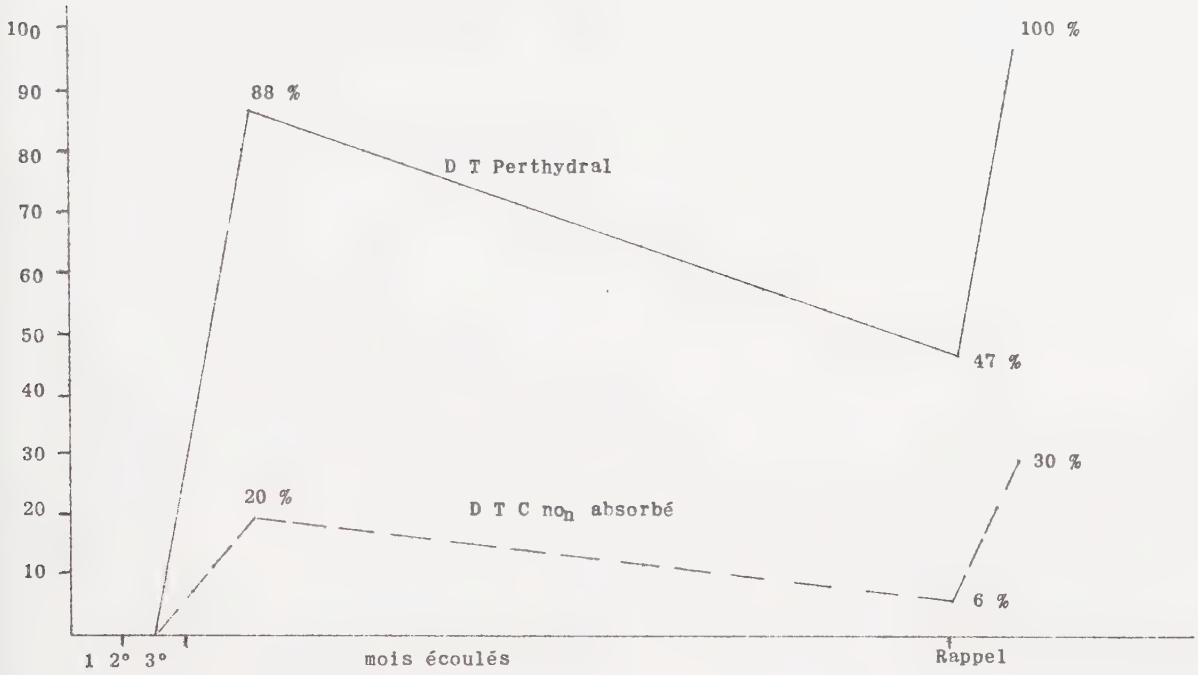
Les deux vaccins sont identiques, ils renferment :
- les mêmes anatoxines brutes diphtériques et tétaniques;
- les mêmes souches de bacilles coquelucheux cultivés sur même milieu;
- le même volume par dose et la même posologie.

La seule différence réside dans la composition de l'antigène coquelucheux :
- le D.T.C. non adsorbé est plus concentré en germes (30 milliards par dose au lieu de 25 milliards);
- Le D.T.C. adsorbé rerferme un milligramme d'hydrate d'alumine par dose.

Pour les trois groupes d'enfants, les titres en agglutinines ont été étudiés de mois en mois pendant et après la vaccination initiale, ainsi qu'avant et après l'injection de rappel. Les résultats sont inscrits dans le Tableau II

TABLEAU II

% ≥ 1/320



Chaque courbe représente le pourcentage d'enfants vaccinés ayant dans le sang un titre en agglutinines égal ou supérieur à 1/320.

On voit que les deux courbes ont le même type, mais que la courbe des vaccinés au D.T. Perthydral est beaucoup plus élevée, c'est-à-dire que le nombre d'enfants possédant une immunité solide est beaucoup plus importante.

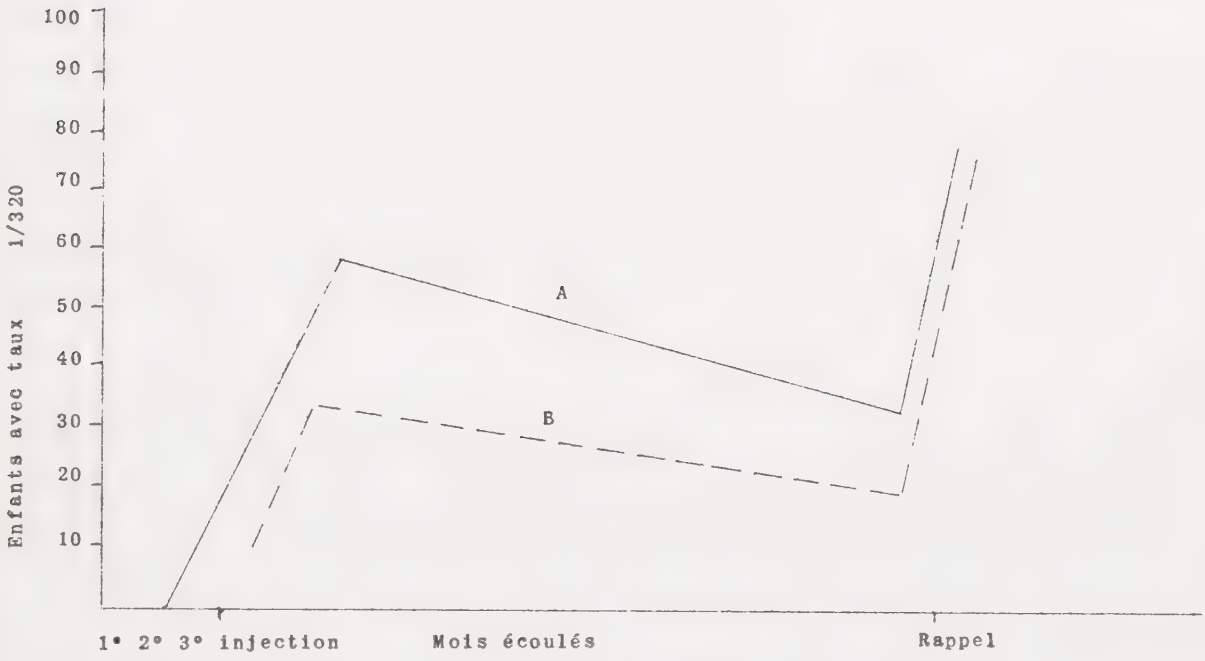
Cette étude montre clairement que les vaccins adsorbés provoquent une stimulation antigénique beaucoup plus importante que celle qui est obtenue avec les vaccins non adsorbés, et ceci non seulement au cours de la vaccination initiale, mais encore au cours de l'injection de rappel.

Un deuxième point, extrêmement important, est celui de la concentration de l'adsorbant, c'est-à-dire du rapport de la quantité totale par dose au volume de la dose. L'étude suivante montre nettement l'intérêt

de cette composition.

Pour deux groupes d'enfants, ont été étudiés les titres en agglutinines et calculé le nombre d'enfants ayant un titre égal ou supérieur à 1/320, selon le temps s'écoulant après la vaccination initiale. (TABLEAU III)

TABLEAU III



- Le Groupe A, comprenant 414 enfants âgés de 12 à 26 mois au moment de la vaccination, a reçu trois injections de Perthydral (1/2, 1 et 1 cc) soit une dose totale de 50 milliards de germes.

- Le Groupe B, comprenant 248 enfants du même âge, a reçu le même vaccin Perthydral et la même quantité de germes en trois doses mais on a ajouté dans la seringue, avec chaque dose, 2 cc d'anatoxines brutes D.T.

L'étude des courbes montre une diminution très nette de la production d'agglutinines dans le groupe qui a reçu le Perthydral dilué

avec 2 cc d'anatoxines brutes D.T.

Ce fait peut s'expliquer par la dilution de l'adsorbant, différente dans les deux sortes de vaccins et par le volume différent. Cette dilution modifie probablement les conditions de la résorption lente et de la fabrication locale d'anticorps en provoquant une diffusion plus grande de l'hydrate d'alumine.

L'enquête épidémiologique, ainsi que nous le verrons, donne des résultats tout à fait comparables. De 1952 à 1957, elle a été étudiée dans les crèches de la région parisienne par J. ZOURBAS. Le taux de protection a pu être calculé de façon précise pour ces six années d'observation groupant 1336 sujets contacts. Tandis que parmi les non-vaccinés, 71 % des sujets contractèrent la coqueluche, les nourrissons vaccinés avec des vaccins adsorbés ont été protégés dans la proportion de 98 % et les nourrissons vaccinés avec des vaccins non adsorbés dans la proportion de 64,1 %.

Ainsi, les résultats de ces études mettent nettement en évidence la supériorité indiscutable des vaccins adsorbés sur les vaccins non adsorbés. Nous allons, dans les pages suivantes, en étudier par les méthodes clinique, immunologique et épidémiologique, l'intérêt chez le nourrisson, en comparant les résultats obtenus en fonction de l'âge de la vaccination. Nous verrons dans quelle mesure il est possible d'appliquer à l'enfant les conclusions de CALALB (Budapest), concernant les animaux de laboratoire : "Le vaccin D.T.C. adsorbé, dit-il, présente une " haute valeur immunologique, tant en ce qui concerne le composant diph- " térique que le composant tétanique; l'association avec l'antigène B. "Pertussis confère une synergie réduite aux antigènes diphtériques et " tétaniques..."

"... Ce trivaccin adsorbé possède une valeur immunisante au moins " seize fois plus élevée que celle du vaccin fluide en ce qui concerne " le composant diphtérique, et 100 fois plus élevée en ce qui concerne " le composant tétanique."

E T U D E C L I N I Q U E

Le Vaccin D.T.C. adsorbé en 1 cc.

Composition. - Injections

Le vaccin utilisé dans notre étude est le vaccin purifié, concentré et adsorbé, préparé par l'Institut Pasteur.

Sa composition par dose de un millilitre est de

- 30 unités internationales d'anatoxine diphtérique purifiée;
- 15 unités internationales d'anatoxine tétanique purifiée;
- 25 milliards de bacilles coquelucheux (étalon U.S.A.), qui, selon l'Institut Pasteur, correspondent à cinq milliards de germes numérables;
- 1 mg d'hydrate d'alumine exprimé en $Al^2 O^3$, utilisé comme adsorbant ou adjuvant d'immunité.

Chaque lot vaccinal a été conservé en armoire frigorifique à 4° C, précaution qui semble particulièrement importante.

La Posologie est de trois injections de 1 cc. à intervalle de quatre semaines, suivies d'une injection de rappel un et cinq ans après la vaccination initiale.

Lorsque, pour une raison quelconque, la série des injections a été interrompue, trois cas peuvent se présenter :

1°) Intervalle vaccinal prolongé, mais inférieur à 6 semaines : la vaccination peut être poursuivie et considérée comme correcte.

2°) Intervalle vaccinal entre 6 et 12 semaines : cet intervalle pouvant se situer aussi bien entre la première et la deuxième injection, qu'entre la deuxième et la troisième, faire une injection supplémentaire (4ème injection) de quinze à vingt jours après la troisième.

3°) Intervalle supérieur à trois mois : reprendre la vaccination complètement.

L'innocuité est habituelle. Cependant un certain nombre de règles de prudence doivent être observées :

a) Avant l'injection vaccinale, examen médical permettant de dépister les contre-indications.

b) Au moment de l'injection vaccinale, agitation du mélange vaccinal dans l'ampoule, afin d'obtenir une suspension homogène; injection sous-cutanée profonde évitant l'irritation des couches superficielles du derme. Ces deux précautions permettent de supprimer pratiquement les réactions locales dues à l'adsorbant.

c) Après l'injection vaccinale, pendant 24 à 48 heures, trois prescriptions doivent être appliquées :
   - repos allongé surtout pendant 12 heures qui suivent l'injection;
   - alimentation légère;
   - administration d'acide acétyl-salycilique et d'antihistaminiques de synthèse, dont l'utilité théorique tout au moins, est justifiée par la présence, dans le bacille coquelucheux d'un facteur thermostable de sensibilisation à l'histamine.

o
o o

Contre-indications

Il faut observer deux règles essentielles, valables d'ailleurs pour tous les vaccins et qui sont tellement évidentes que nous les rappellerons seulement pour mémoire :

1°) Ne pas vacciner un enfant malade. Il faut attendre un mois après une maladie bénigne, deux mois après une maladie plus sévère.

2°) Il ne faut pas vacciner un enfant atteint d'une maladie dont il risque de mourir dans un délai plus ou moins long : leucoses aigües ou chroniques, néphropathies chroniques, nanisme rénal, encéphalopathies, cardiopathies graves.

Par contre, il semble légitime de rayer du schéma bien classique des contre-indications, trois affections d'une relative fréquence, et qui sont
- l'allergie
- le diabète
- la tuberculose.

L'étude de la vaccination chez des enfants porteurs d'une de ces affections fut l'objet de nombreux travaux, dont nous résumerons les plus importants.

Enfin, nous envisagerons le problème posé par une albuminurie et la conduite à tenir devant cette éventualité.

I - L'Allergie

Le danger de vaccination chez les allergiques est une notion inexacte mais largement répandue, aussi bien dans les familles que dans les milieux médicaux qui dispensent avec libéralité des certificats de contre-indications. Il est d'ailleurs à remarquer que cette crainte

spontanée ne porte que sur la question suivante : la vaccination peut avoir une influence néfaste sur l'état allergique, négligeant ainsi le deuxième aspect du problème, peut-être encore plus grave, à savoir : la gravité possible de la diphtérie, du tétanos ou de la coqueluche chez un enfant allergique.

a) Il est parfaitement démontré que l'état allergique n'a aucune influence sur la vaccination. L'immunité s'installe et se développe dans les mêmes conditions chez l'allergique que chez le sujet sain.

De plus, l'état allergique ne favorise aucunement les complications connues des vaccinations. Mais nous rappellerons, bien que ce soit en dehors de notre sujet, l'interdiction formelle de pratiquer une vaccination antivariolique chez l'eczémateux vrai, en raison du risque d'une vaccine généralisée mortelle.

b) L'état allergique dont est atteint l'enfant que l'on doit vacciner risque-t-il de connaître une recrudescence à la suite de la vaccination ?

Les anatoxines diphtérique et tétanique sont habituellement bien tolérés par les enfants allergiques, comme J. SCLAFER l'avait déjà souligné en 1957. Cette notion est d'autant plus importante à remarquer que, à l'opposé, les sérums antitétanique et antidiphtérique sont bien plus mal tolérés du fait de leur fort potentiel sensibilisant.

Quant au vaccin anticoquelucheux, qui est un vaccin microbien, il expose à quelques réactions passagères. Et cependant il est particulièrement important chez l'allergique respiratoire : les conséquences de la coqueluche chez l'asthmatique sont en effet redoutables.

Cependant quelques précautions doivent être prises, nettement codifiées par R. MANDE , Cl. THEROND et N. DONNAT :

- Vacciner à la période de l'année où les crises sont en général

rares ou espacées.

- Pratiquer des "épreuves de tolérance" qui ne constituent pas des tests allergologiques à proprement parler, mais qui ont pour but de tâter les réactions allergiques de l'organisme aux protéines vaccinales. La technique est ainsi codifiée :

1) Le premier jour, injecter par voie sous-cutanée profonde ou intra-deltoïdienne 0,15 cc de D.T.P. dilué au 1/10ème dans du sérum physiologique

2) En l'absence de réactivation de symptômes allergiques, injecter huit jours plus tard 0,15 de vaccin entier.

3) En l'absence de réaction, commencer huit jours plus tard la première des trois injections habituelles de D.T. Perthydral.

D'autre part, J. ZOURBAS utilise une méthode légèrement différente : il injecte 1/10ème, 1/4, 1/2 ... de la dose habituelle à intervalles de une, deux, puis trois semaines, jusqu'à ce que la quantité de vaccin soit égale à la dose normale en trois injections. Il souligne, par ailleurs, que l'immunisation ainsi obtenue par de petites doses répétées est nettement plus solide que celle réalisée par les posologies habituelles. Un tel phénomène est particulièrement intéressant pour la protection des allergiques.

Le tableau IV, emprunté à R. MANDE, résume 310 cas de vaccination par le D.T. Perthydral chez les allergiques à la Consultation des Enfants Malades.

Nombre d'enfants vaccinés	Vaccinations bien supportées	Nombre d'enfants vaccinés finalemt mais ayant eu une réaction	Vaccinations suspendues
310	291	12	7

Tableau IV

On voit que sur 310 enfants, 2,5 % environ ne purent être vaccinés du fait de réactions aux épreuves de tolérance. Ces réactions d'ailleurs légères et fugaces furent presque toujours une réactivation transitoire et bénigne de l'asthme ou de l'eczéma.

D'autre part, il est frappant de constater que les réactions passagères observées chez 12 enfants ont été en décroissant de la première à la troisième injection où un seul enfant a eu une poussée d'eczéma. (Tableau V)

Il n'existe, dans la série de Mande, aucune observation où l'on puisse imputer à la vaccination une aggravation durable de l'état allergique préexistant.

Première injection	Deuxième injection	Troisième injection
12	5	1
1 urticaire 1 prurigo 4 reprises trachéite 3 crises d'asthme 3 réactions locales	1 poussée d'eczéma 1 trachéite 2 crises d'asthme 1 réaction locale	1 poussée d'eczéma

Tableau V

Et R. MANDE conclut ainsi : "Il y a avantage à adopter chez les "enfants allergiques comme chez les autres, un calendrier permettant de "vacciner le plus tôt possible. Plus les vaccinations sont pratiquées "précocement, moins on a de chance d'observer des réactions allergiques "désagréables puisque les manifestations respiratoires, qui sont les "plus communes dans l'enfance, se manifestent assez rarement au cours "des premiers mois de la vie".

II - Le Diabète

Divers arguments plaideraient en faveur de l'abstention :

a) Les résultats des études théoriques sur l'immunité chez le diabé-

tique : divers travaux, en effet, ont montré que les diabétiques seraient moins aptes que les sujets normaux à former des agglutinines et que, si une immunité est acquise, elle est incomplète et moins durable que chez les sujets non diabétiques.

b) Le diabète est inscrit parmi les "contre-indications permanentes légales" des vaccinations obligatoires.

Cependant, de nombreux éléments permettent la vaccination par le vaccin D.T. Perthydral et peuvent même la légitimer parfaitement :

a) Ces vaccinations sont certainement parmi les plus utiles pour l'individu lui-même, et il est bien certain que la coqueluche, plus à redouter encore que la diphtérie ou le tétanos de par sa fréquence, constitue pour le diabétique une affection dangereuse.

b) L'injection de sérum devant une angine suspecte ou une plaie souillée qui sera indispensable, si le sujet n'a pas été vacciné, présente certainement plus de danger que la vaccination elle-même.

c) Les réactions locales, surtout réaction pouvant aller jusqu'à la gangrène, sont en général minimes. Le risque de déséquilibre du diabète est par contre plus réel, déséquilibre pouvant aller jusqu'à la cétose et se traduisant par une augmentation des besoins en insuline. Aussi la vaccination devra-t-elle être pratiquée pendant une période de stabilisation et un contrôle sévère du diabète sera effectué pendant les dix jours qui suivent chaque injection.

d) Le problème le plus discutable est celui posé par le diabète survenu avant l'âge de 18 mois. Mais les caractères principaux permettent d'adopter l'attitude suivante :

- l'extrême rareté avant 6 mois est un argument en faveur de la vaccination très précoce.

- L'habituelle gravité de ce diabète du nourrisson, souvent difficile à équilibrer, justifie l'abstention des vaccinations jusqu'à stabilisation. Nous rappellerons à ce sujet l'observation personnelle d'un enfant de 18 mois qui, quelques jours après la deuxième injection de vaccin triple associé, a présenté brutalement un tableau pur, clinique

et biologique, de diabète pancréatique. On peut penser que la vaccination a eu un rôle déclenchant, mais il est difficile de la retenir comme responsable de diabète.

En conclusion, et ainsi que le soulignent R. MALLET, P. PRUNIER et CH. JEZEQUEL, il est incontestable que le diabétique, menant une vie normale, court les mêmes risques de contagion que le sujet non diabétique et qu'il serait déraisonnable de lui refuser, sous le prétexte de risque minime, l'immunité contre les maladies redoutables qui, chez lui, plus que chez tout autre, pourraient être catastrophiques. Des précautions seront cependant prises sur ce terrain particulier : vaccination au cours d'une période de bon équilibre, surveillance attentive du diabète.

III - La Tuberculose

A. BRETON et O. DUBOIS, de Lille, ont étudié le problème de la coqueluche et de la vaccination anticoquelucheuse au préventorium de Linselle (Nord) en France de 1950 à 1957.

- Une première période rassemble 202 enfants du 1er janvier 1950 au 1er Janvier 1952. Ils ont servi de témoins et n'ont reçu que le vaccin D.T. de l'Institut Pasteur.

Résultats : Tolérance parfaite de la vaccination. Aucune influence sur l'évolution de la maladie tuberculeuse. Aucun cas de tétanos ni de diphtérie. En revanche, 43 coqueluches furent observées : huit graves, 17 d'intensité moyenne, 20 légères, responsables de trois aggravations de tuberculose initiale pulmonaire récente, de six arrêts dans des convalescences jusqu'alors favorables et de 4 manifestations de type dilatation des bronches.

- Une deuxième période s'étend du 1er janvier 1952 au 1er janvier 1957. 400 vaccinations ont été faites par le D.T.C. adsorbé de l'Institut Pasteur et cent par le Perthydral chez des enfants préalablement vaccinés par le D.T.

- Un premier lot concerne les 52 enfants admis au cours du premier semestre 1952, période de transition pendant laquelle les enfants vaccinés par D.T.C. furent introduits progressivement parmi la population infantile non entièrement protégée du Préventorium. Quatorze cas de coqueluche y furent dépistés. L'apparition a été notée par rapport à la première injection du vaccin :

  - 5 fois au 20ème jour
  - 1 fois au 35ème jour
  - 3 fois du 43 au 49ème jour
  - 2 fois du 50 au 60ème jour
  - 2 fois au 70ème jour
  - 1 fois au 83ème jour.

- Un deuxième lot groupe 448 vaccinations D.T.C., les enfants vaccinés à leur arrivée étant dirigés, après trois semaines à Lazaret, vers le service général où ne se trouvaient que des primo-infectés, déjà tous vaccinés. Trois cas de coqueluche de faible intensité furent observés chez les nouveaux entrants (un à la troisième semaine et deux à la quatrième semaine) qui ne furent pas traités isolément et ne provoquèrent aucune contagion.

Résultats : - Tolérance parfaite à la vaccination D.T.C.
- Absence totale d'influence sur la maladie tuberculeuse, tant du point de vue état général que du point de vue radiographique ou dépistage bactériologique, pendant les douze à quatorze mois où ils ont été minutieusement suivis.

En France, le travail de M. LESNE, H. COLETSOS-LAFAY, A. ROBERT et J. DELIGNE aboutit à des constatations sensiblement identiques :

LESNE au préventorium de Brolles, vaccine deux groupes d'enfants : 133 reçoivent le Perthydral seul, 237 reçoivent le D.T.C. Perthydral.

L'auteur conclut sur ces deux points essentiels :
1) Aucune action de la maladie tuberculeuse sur les réactions vaccinales: réactions locales ou générales banales et habituelles. Un seul incident fut le réveil d'une néphrite post-scarlatineuse.

2) Retentissement de la vaccination sur la primo-infection. L'auteur retient trois observations où il constata seulement la simultanéité de la vaccination sans conclure à son rôle favorisant dans l'apparition des incidents.

3) Influence sur l'épidémiologie de la coqueluche :

- avant vaccination : 1950-52 : 70 cas;
- depuis " : 1953-54 : 1 cas.

Ce qui montre clairement que l'immunité anticoquelucheuse est solidement réalisée chez de tels sujets. Mais il convient toutefois d'éviter autant que possible de procéder à la vaccination, comme à tout choc d'ordre humoral et même climatique, chez des enfants ayant montré les signes d'une dissémination hématogène récente. La vaccination pratiquée sous antibiothérapie et chimiothérapie spécifique offre d'ailleurs aujourd'hui des garanties supplémentaires.

IV - Albuminurie

Enfin nous terminerons cette étude des contre-indications en abordant le problème posé par la découverte, lors de l'examen systématique, d'une albuminurie.

Tout sujet dont les urines contiennent de l'albumine, doit être examiné de très près et avoir un bilan rénal complet. Ou bien il s'agit d'une glomérulo-néphrite ou d'une néphrose, et il faut les traiter sans chercher à vacciner; ou bien il s'agit d'une albuminurie de type orthostatique et la vaccination est possible. Elle doit cependant, dans ce dernier cas, être pratiquée avec prudence : un recherche d'albumine et un culot de centrifugation doit être pratiquée après chaque injection.

Cette attitude, volontairement schématisée, représente celle qu'ont adoptée les auteurs français favorables à la vaccination précoce. R. MANDE et ROYER n'ont pas observé d'accident, en utilisant cette méthode avec la prudence décrite, et en estiment les dangers minimes en face du risque que comporterait pour le rein l'une de ces affections ou sa thérapeutique appropriée.

Les Réactions Locales

Il s'agit de découvertes d'examens systématiques, apparaissant dans 10 % des cas environ, vingt-quatre ou quarante huit heures après l'injection, au lieu d'injection, persistant pendant plusieurs jours et disparaissant progressivement sans laisser de traces.

En règle générale, il s'agit d'un nodule indolore, gros comme un petit pois, qui constitue le témoin occasionnel de la réaction locale infraclinique due à l'adsorbant; celle-ci, en favorisant la résorption lente du vaccin, permet la constitution d'une immunité plus rapide, plus forte et plus durable.

Très rarement (une à deux fois sur mille), on observe une réaction pseudo-phlegmoneuse aseptique, dont la régression spontanée est de règle.

Ces réactions locales dépendent de trois facteurs :

a) La nature et la concentration de l'adsorbant.
L'hydroxyde d'alumine à la dose de 1 milligramme par centilitre nous paraît permettre une stimulation non spécifique satisfaisante, sans entraîner trop de réactions locales désagréables.

Cependant des études ultérieures de différents adsorbants pourront peut-être assurer une stabilité encore plus grande et réduire encore le nombre et l'importance des réactions locales.

b) Une mauvaise technique vaccinale (injection trop superficielle d'une suspension insuffisamment agitée).

c) Une sensibilité particulière et exceptionnelle du tissu sous-cutané de certains enfants.

La possibilité de réactions locales doit être connue des médecins

et expliquée aux familles. Elle ne doit pas conduire à renoncer à l'emploi des vaccins adsorbés, les seuls vraiment efficaces à l'heure actuelle.

o

o o

Les Réactions Générales

Plus de 40.000 nourrissons vaccinés ont été étudiés dans les collectivités de nourrissons en crèche par J. ZOURBAS depuis 1947, et les seules réactions générales sérieuses observées ont été constituées par :

- trois convulsions hyperpyrétiques,
- un état de choc transitoire et bénin chez un allergique méconnu.

En règle, les réactions générales observées le plus fréquemment sont constituées par une hyperthermie apparaissant six heures après l'injection, persistant pendant douze heures, et ne s'accompagnant d'aucune atteinte de l'état général.

La fièvre atteint ou dépasse exceptionnellement 39°; elle se situe aux alentours de 38° chez un nourrisson sur dix. Le plus souvent, l'apyrexie est la règle, la température ne dépassant pas 37°5.

Nous avons, pour préciser ce problème mineur, suivi 240 enfants sur le double plan local et général.

Les réactions locales ont été décrites d'après ces deux éléments :

- induration, évaluée en centimètres de diamètre;
- coloration de la peau : violacée, rouge ou normal.

Ces deux éléments ont été suivis tous les cinq jours pendant vingt jours.

D'autre part, la température de l'enfant a été notée le matin avant l'injection, puis les trois jours suivants matin et soir.

Nous avons résumé les résultats dans les tableaux VI et VII.

Précisons que la réaction générale a toujours et seulement consisté en une fébricule entre 37°7 et 38°2, le deuxième jour après vaccination. Jamais la température n'a été durable ni n'a atteint 39°.

Localement, la rougeur est la réaction la plus fréquente, parfois isolée mais en règle associée au nodule qui persiste plus longtemps, mais est presque toujours disparu vers le 25 ou 26ème jour.

Nombre total de vaccinés	R. locale + R. générale	Réaction générale (< 38°5)	Réaction locale	Aucune réaction
193	28	20	64	81
Pourcentage	15 %	10 %	33 %	42 %

Tableau VI

Réactions d'un groupe d'enfants vaccinés entre 7 mois et 3 ans

Nombre total de vaccinés	R. locale + R. générale	Réaction générale (< 38°5)	Réaction locale	Aucune réaction
47	9	7	17	14
Pourcentage	19 %	15 %	36 %	30 %

Tableau VII

Réactions d'un groupe de nourrissons vaccinés entre 3 et 6 mois.

Les Accidents Graves

Retenus comme un argument majeur par les détracteurs de la vaccination précoce, ils sont en fait réduits, au prix d'une analyse serrée, à des réactions aussi rares qu'imprévisibles.

J. ZOURBAS, sur un groupe de 40 000 nourrissons, n'a observé que trois complications sérieuses :

a) Un état de choc transitoire et bénin chez un allergique méconnu, après la première injection de vaccin D.T. Perthydral en 2 cc, à douze mois. Ancien exzémateux, frère d'eczémateux et descendant d'une famille de grands allergiques, il s'agit d'un enfant qu'un interrogatoire minutieux aurait permis de classer dans les contre-indications vaccinales.

b) Trois convulsions hyperpyrétiques : chaque fois, l'examen clinique négatif, l'E.E.G. normal, l'évolution bénigne sans aucun retentissement neurologique ou psychique, la reproduction des convulsions à l'occasion des hyperthermies ultérieures ayant permis d'éliminer de façon absolument certaine une encéphalopathie.

L'auteur n'a pas observé d'encéphalopathie post-vaccinale, pas plus que de poliomyélite post-vaccinale. Et il est important de rappeler que, depuis 1953, aucun accident de ce genre n'a été rapporté aux U.S.A. (PITTMANN).

D'après les cas publiés dans la littérature mondiale, il est possible de décrire cliniquement plusieurs tableaux différents :

a) La mort subite (deux observations suédoises de J. STROM les décès survenant vingt minutes après la deuxième injection dans le premier cas - peut-être par choc anaphylactique -, et six heures après la première injection dans l'autre cas.

b) Le coma mortel sans signes de localisation. Deux observations de

WERNE et GARROM : il s'agit de deux prématurés, jumeaux monozygotes, qui entrent dans le coma quelques heures après la deuxième injection et meurent en seize à vingt heures après avoir été dyspnéiques et cyanosés. L'autopsie a montré un collapsus vasculaire généralisé avec hémorragies périvasculaires et oedème pulmonaire.

c) Les accidents convulsifs : ce sont les plus nombreux : 149 observations sur 153. L'évolution permet de distinguer trois formes cliniques :

- les réactions encéphalopathiques mortelles : quinze cas. L'autopsie, pratiquée quelquefois, montre des lésions cérébrales peu caractéristiques (encéphale congestif avec oedème cérébral et parfois dégénérescence cellulaire).

- Les réactions encéphalopathiques avec séquelles neurologiques graves (hémiplégie, syndrôme cérébelleux, arriération mentale, cécité, épilepsie) : en tout quarante observations.
Dans un certain nombre de cas, il existe des dilatations ventriculaires plus ou moins importantes et les E.E.G. sont plus ou moins perturbés. Mais ces examens pratiqués a posteriori ne permettent pas de conclure que ces perturbations sont sous la dépendance de la vaccination; elles pouvaient exister antérieurement, l'injection vaccinale n'ayant joué que le rôle d'un facteur de révélation.

- Les convulsions hyperpyrétiques : elles représentent la très grande majorité des observations (94 cas). On peut les considérer comme des accidents sous la dépendance de l'hyperthermie, qu'elle soit vaccinale ou de toute autre cause.

Les aspects caractéristiques de ces accidents convulsifs méritent d'être étudiés.

1) L'intervalle libre entre l'injection vaccinale et le déclenchement des réactions est le plus souvent de quelques heures :

. 78 réactions sont survenues dans les 24 heures, en général à partir de la sicième heure.

. 10 réactions ont eu lieu le deuxième jour, 5 le troisième jour, et 11 à partir du quatrième jour.

2) Les vaccins utilisés sont de différents types. Vingt-huit accidents sont survenus après utilisation du vaccin coquelucheux, dix-sept après utilisation du vaccin antidiphtérique et anticoquelucheux, et 67 après utilisation du D.T.C., association vaccinale la plus employée dans le monde.

3) Les réactions ont été observées après la première injection dans 48 observations, après la deuxième injection dans 36 cas, et après la troisième injection dans 18 cas; enfin dans quatre cas après la quatrième injection.

- La répartition selon les pays est la suivante :

U.S.A. : 93 cas
Suède : 36 cas
Grande-Bretagne : 16 cas
Danemark, Suisse, Canada : 2 cas
France et Argentine : 1 cas (observation de M. LAPLANE en France).

Enfin une étude critique des cas rapportés dans la littérature mondiale montre avec quelle prudence il faut parler des complications vaccinales vraies.

Le premier cas d'encéphalopathie causée par le vaccin anticoquelucheux fut décrit par MADSEN en 1933.

1) Entre 1933 et 1937, TAYLOR (1938) et KENDRICK (1939) rapportèrent chacun un cas. SAKO (1946) en rapporte deux, ainsi que BRODY et SORLEY (1947).

Sur ces six malades :
Quatre se rétablirent complètement du point de vue clinique;
Un mourut;
Et le dernier fut atteint de convulsions réitérées et présenta des signes d'altération mentale.

2) En 1948, BYERS et MALL publièrent les cas de seize enfants,

ayant été admis à l'Hôpital des Enfants à Boston pour convulsions s'étant déclarées peu de temps après l'injection du vaccin. Leurs observations s'étalaient sur une dizaine d'années. Sur ces quinze enfants :

Un se rétablit complètement.

Trois étaient encore en observation quand parut le rapport.

Il y eut deux décès.

Et neuf subirent de graves lésions neurologiques (cinq hémiplégies, deux décérébrés).

J. CHEVE note au sujet de ces quinze cas que BYERS lui-même reconnut ultérieurement "qu'il ne fallait pas exagérer l'importance de la chose". D'autre part, les nombreux E.E.G. reproduits dans le rapport et effectués sur des enfants atteints d'encéphalite, ont été identifiés par des pédiatres français, au moins pour un certain nombre, comme étant absolument typiques d'épilepsie. Or, jusqu'à présent, on n'a jamais incriminé la vaccination anticoquelucheuse comme étant génératrice d'épilepsie infantile.

3) Depuis 1948, une centaine d'autres cas environ ont été publiés, dont l'histoire clinique a été dûment détaillée. Un grand nombre de ces enfants avaient reçu du vaccin associé.

On ne peut enfin imputer tous les cas de façon positive à la vaccination, car les associations morbides sont en effet fréquentes :

- SUTHERLAND (1953) : vaccination d'un enfant de onze mois et dix jours plus tard apparaît un syndrôme neurologique, mais un traumatisme crânien était survenu cinq jours plus tôt.
- Sept enfants avaient des antécédents de convulsions.
- Crises survenues au cours d'autres maladies ou peu de temps après :
  - Un cas de ANDERSEN et MORRIS (1950), complications ourlienne récidivante (oreillons trois mois auparavant).
- J. ZOURBAS en 1951 : méningite à colibacilles
  en 1961 : " cérébro-spinale.
- SAUER à Chicago : deux jumeaux décédés 12 heures après vaccination. En fait l'autopsie devait montrer qu'ils avaient succombé à

l'ingestion de plantes toxiques.

Et il n'est pas inintéressant pour terminer cette étude, de rappeler les travaux de B. HELLSTROM (Stockholm). 84 enfants sains de 3 à 12 mois, ont eu un électroencéphalogramme avant vaccination et de 6 à 24 heures après, et aussi dans 60 cas, une semaine après vaccination.

Dans 82 cas : avant et après la première injection;
dans 2 cas : " " la deuxième injection.

En plus, examen de huit enfants ayant présenté des réactions générales inhabituelles dans six cas après la première injection et dans deux cas après la deuxième (fièvre élevée pendant plus de deux jours dans 7 cas, pâleur et choc transitoire dans un cas quelques heures après l'injection et ceci pendant une heure environ).

Dans quatre cas de fièvre, la température se normalise au quatrième jour et apparaît une éruption maculaire avec lymphocytose, évoquant une roséole infantile vraisemblablement.

Dans le cinquième cas fébrile, on trouve l'existence d'une infection urinaire.

Le vaccin utilisé est le D.T.C. adsorbé sur phosphate d'alumine avec un anesthésique local.

Les E.E.G. n'ont montré aucune modification significative après injection par rapport au tracé effectué avant l'injection.

Et B. HELLSTROM estime qu'il n'y a aucune évidence pour que le cerveau soit de quelque manière affecté par des injections de vaccin D.T.C. Les complications neurologiques de cette vaccination lui paraissent être des accidents "rares et imprévisibles".

d) la Poliomyélite déterminée par les injections est enfin la dernière complication attribuée à cette vaccination D.T.C. adsorbée.

Il s'agit de l'éclosion d'une poliomyélite, souvent mais pas toujours accompagnée de paralysie au lieu d'injection, moins de un mois après vaccination.

Le British Medical Research Council en a fait une étude spéciale et conclut ainsi : "Le vaccin anticoquelucheux injecté seul ou associé à des anatoxines à l'état simple ou additionné d'alun, comporte un risque réel. C'est lorsque l'on fait appel aux antigènes associés additionnés d'alun que ce risque s'est révélé être le plus grand."

En Grande-Bretagne, les poliomyélites post-vaccinales représenteraient un risque moyen de un cas pour 37 000 vaccinés, cependant que I. TAYLOR contrôle 260 000 vaccinations par le D.C. adsorbé sans observer un seul cas de poliomyélite. Et ce risque paraît encore bien moins grand lorsque l'on vaccine avant l'âge de six mois, le jeune nourrisson semblant protégé, partiellement tout au moins, par l'immunité passive antipoliomyélitique transplacentaire. D'autre part, si ce risque devenait une réalité en France, il serait déjà réduit en pratiquant les vaccinations de Novembre à Mars, période de l'année où il y a trois fois moins de danger qu'en été.

En conclusion, la pathogénie de ces accidents graves est très obscure. "Il n'a pas été possible de trouver un dénominateur commun" (TOONER).

Plusieurs hypothèses ont été émises :

1°) Les vaccins.

a) Injections intra-veineuses de vaccin.

b) Surdosage vaccinal suggéré, par M. PITTMAN qui attribue l'absence d'encéphalopathie aux U.S.A. depuis 1954 au fait que, depuis cette date, les vaccins ne doivent pas renfermer une quantité supérieure à 36 unités de protection.

c) L'antigène de sensibilisation à l'histamine pourrait jouer un rôle

dans certains cas, comme le pense UNGAR. Ceci justifie alors l'administration d'antihistaminiques de synthèse immédiatement après l'injection vaccinale.

2°) L'hypersensibilité constitutionnelle de certains sujets représente une des hypothèses les plus solides.

- La vaccination peut constituer l'élément révélateur de tares neurologiques latentes.
- Sujets sensibles au choc thermique.
- Epileptiques dont la vaccination provoque la première crise.
- Enfin sujets hypersensibles pouvant être des allergiques méconnus.

3°) L'hypothèse de l'activation d'un virus latent, du "stress" vaccinal est soutenu dans quelques cas, mais bien difficile à prouver.

°
° °

E T U D E I M M U N O L O G I Q U E

Notre étude immunologique intéresse trois groupes de nourrissons vaccinés dans les crèches du département de la Seine par le vaccin D.T.C. Perthydral adsorbé en 1 cem3, préparé par l'Institut Pasteur, et dont nous avons donné la composition exacte et la posologie.

Les trois groupes de nourrissons ainsi vaccinés sont les suivants :

- le Groupe A, qui comprend 114 nourrissons vaccinés entre trois et six mois,
- le Groupe B, constitué par 151 nourrissons vaccinés entre sept et douze mois,
- Le Groupe C, qui réunit 157 nourrissons vaccinés entre 13et 30 mois.

Ces trois groupes appartiennent au même milieu socio-économique. Ils sont hébergés dans les mêmes crèches.

Les prélèvements de sang, nécessaire pour le titrage des anticorps antidiphtérique, antitétanique et des agglutinines coquelucheuses sur le même échantillon de sérum, avant et après vaccination, sont obtenus par ponction des capillaires sanguins de la partie distale de la pulpe digitale du médius, selon la technique de J. ZOURBAS. On obtient ainsi, à partir de scarifications superficielles du bout du doigt, des volumes de sang de l'ordre de sept centimètres cube à dix dentimètres cube par prélèvement.

Les titrages ont été effectués par l'Institut Pasteur :

- à l'annexe de Garches, par O. GIRARD, pour les antitoxines diphtériques et tétaniques, par les méthodes de RÖMER et d'ERLICH;
- à l'annexe de Laroche-Beaulieu, par S. CHEVE, pour les agglutinines coquelucheuses, par la méthode de MILLER et FLOSDORF.

Les prélèvements de sang ont été adressés au laboratoire avec un simple numéro de référence, permettant ainsi de conserver l'anonymat.

Nous reproduisons dans les tableaux VIII les résultats bruts des titrages pour les trois groupes de nourrissons.

Il n'a pas été possible de réaliser une étude statistique. Cependant, en comparant ces résultats avec les études antérieures de J. ZOURBAS, une étude immunologique intéressante peut être réalisée. Les résultats seront analysés en suivant l'ordre chronologique de l'immunisation, et en comparant les trois groupes de nourrissons, dans la mesure où le nombre des titrages est suffisant pour permettre une étude valable.

Mais avant d'entreprendre l'étude analytique de nos tableaux de titrage, il est nécessaire de définir les "taux de protection", ou valeurs minima des titres d'anticorps assurant la protection contre la maladie.

1° - Immunité antitétanique

Le titre en anticorps conférant la protection contre le tétanos est variable selon les auteurs.

DI SANT AGNESE, GREENBERG, FLEMING, SAUER, MOLLIE BARR et VAHLQUIST ne prennent en considération dans leurs études que les titres égaux ou supérieurs à un dixième d'unité internationale.

Or ce titre est considéré par d'autres auteurs comme très élevé. Ainsi LEMATAYER, NICOL, MERCIER, GIRARD et CHEYROUX estiment que la protection antitétanique s'observe encore chez des sujets ayant des titres antitoxiques sanguins de un centième d'unité.

A. LAFFAILLE, A. BONNEFOI et C. PARIS estiment avec SACQUEFEE et JUDE, "que la présence dans le sang d'au moins un trois centième d'unité antitoxique doit suffire pour préserver l'homme contre les risques de tétanos".

De sorte que nous avons personnellement retenu, dans l'interprétation de nos résultats, le titre de un centième, ce qui constitue une valeur intermédiaire, mais reconnue par la majorité des auteurs, comme conférant une protection réelle.

2° - Immunité antidiphtérique

La détermination du taux de protection y est simple, car tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le titre de un trentième d'unité par centimètre cube assure une protection totale. C'est donc ce chiffre que nous avons retenu dans notre étude immunologique.

3° - Immunité anticoquelucheuse

Le titrage des agglutinines spécifiques constitue, selon l'expression de J. ZOURBAS, un "indicateur d'immunité" valable et pratique pour le contrôle post-vaccinal des nourrissons immunisés, car elles ont le plus souvent une évolution parallèle à celle des anticorps protecteurs.

En effet, l'étude de la constitution antigénique du bacille de BORDET-GENGOU permet de distinguer deux fractions :

- l'une thermolabile, renferme la toxine,
- l'autre thermostable, comprend, entre autres, l'agglutinogène de FLOSDORF et l'antigène protecteur de PILLEMER.

Ces deux fractions antigéniques sont intimement liées lorsqu'on utilise des vaccins anticoquelucheux à corps microbiens entiers. On comprend aisément que la réponse sérologique de l'organisme à l'injection de l'antigène agglutinant, représente le plus souvent un témoignage indirect de l'activité de l'antigène protecteur.

Les études séro-épidémiologiques effectuées par SAKO, MILLER, RYAN et J. ZOURBAS autorisent les conclusions suivantes :

a) L'existence d'un titre d'anticorps agglutinants égal ou supérieur à 1/320ème semble correspondre à une protection totale.
b) Un titre supérieur ou égal à 1/160ème traduirait une protection

quasi-totale, mais cependant non absolue.

c) Enfin, on peut considérer comme suffisant un titre de 1/80ème lorsque le titrage est effectué très à distance de l'injection vaccinale.

o

o o

Temps	1/20	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	Total
av 1°	35	3	8	4	4	1	1				56
av 2°	7	5	6	4	3	2					27
av 3°		1	2	1	12	6	12	5	4		44
ap 3°				2	2	4	8	10	4	3	33
1m ap3°		1	1	1	1	4	8	6	3		25
2 mois	1			1	1	5	7				15
3 mois			1	1	4	4	4	3	1		18
4 "			1	1	5		2	1			10
5 "			1	2	5	5	2	3			18
6 "		1			2	2	1	3			9
7 "	1			1	1	1	1	3			8
8				1	1	5	1	4			12
9 "			2	3							5
> 9 "	1	3	7	4	3	8	7	2			35
ap R					2	1	5	5	4		17
1m ap R					1	2	2	2	2		9
2 m "			1	1	2	1	2	1			8
3-6m "			2	2	6	2	7	2	4		25
7-12m "			1	2	4	7	2	1	2	2	21
12-24 "			2	3	1	3	3	3			15

Agglutinines

Groupe A Coquelucheuses 112 nourrissons

Temps	$<\frac{1}{30}$	$>\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°	25	5	8	4	2		1	1					46
av 2°	5	1				3	11	3					23
av 3°	5					6	18	8	4	2			43
ap 3°						3	13	13	4		1		34
1m ap3°						2	8	8	4			1	23
2 m					2	2	6	3	2				15
3 m						1	11	2	2				16
4 m				1		2	1	4					8
5 m						5	6	3	1				15
6 m	1		1			2	5		1				10
7 m						2	2	1		1			6
8 m						3	5	3					11
9 m			1			1	3	1					6
> 9 m		1	1		8	11	8	4					32
ap R			1			2	1	6	4	2	1		17
1m apR							4	2	1	1	2		10
2 m						1	2	4	1				8
3-6 m	1					4	14	3	1				23
7-12 m		1			4	9	2	2					18
12-24m	2	1	1			5	6						15

Antitoxines

Groupe A Diphtériques 103 nourrissons

2

Temps	$<\frac{1}{500}$	$>\frac{1}{500}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°	13	20	10	2				2							47
av 2°		7	7	8	3		1	2							28
av 3°			7	10	1		7	11	5	7					48
ap 3°				2	1		3	5	3	11	6	3	1		35
1m ap3°					1		2	4	6	6	3	2			24
2 m "				2				4	3	5	1				15
3 m "				1			4	6	6		2				19
4 m				3			1	4		3					11
5 m				3			4	7		1					15
6 m				3				6	1	1					11
7 m							1	4	1	1					7
8 m				2			3	2	2	1		1			11
9 m				1				2	1	1					5
>9 m				9	3		12	8	3						35
ap R								1	2	1	3	3	5	1	17
1m apR									1	3		1	5		10
2 m				1						2	2	3			8
3-6 m							1	7	7	6	2	2			25
7-12 m				1	1		5	9	3	1	3				23
12-24 m							3	7	3	1					14

Antitoxines

Groupe A Tétaniques 110 nourrissons

3

Temps	0 1/20	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	Total
av 1°	1			1			1				3
av 2°	5		2	2	1	2	1				13
av 3°		1	2	3	3	9	5	8	9	1	41
ap 3°					1	2	5	5	5	8	26
1m ap3°					4	3	5	11	5	4	32
2 m					1	4	4	1	4		14
3 m					2	3	1	8	1		15
4 m					1		1		2		4
5 m			1	1	2	2	4	3	1		14
6 m	1			1	1	4	3				10
7 m		2		2	2		1	1			8
8 m				3	3	2	2				10
9 m				2	2	1		1	1		7
> 9 m	5	1	2	6	8	7	7	4	1		41
ap R					1	3	2	8	8	1	22
1m apR							2	2	2	1	7
2 m				1	3		1	1	1		7
3-6 m			2		4	4	5	5			20
7-12 m		1	1	1	2	8	3		1		17
12-24 m				1	1	1	6	1			10

Agglutinines

Groupe B Coquelucheuses 150 nourrissons

4

Temps	$<\frac{1}{30}$	$>\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°	1		1				2						4
av 2°	1				3	5	4	1					14
av 3°			1	1		2	14	10	2		1		31
ap 3°						1	9	8	5	2	1		26
1m ap3°						6	6	7	5				24
2 m						2	7	3					12
3 m						1	12	1					14
4 m						1	3						4
5 m						4	7						11
6 m						4	4	1					9
7 m						1	5	1					7
8 m					1	3	3	1					8
9 m		1					4						5
>9 m	1		1	1	5	7	22	5					42
ap R					1		3	2	7	6	4	1	24
1m apR								3	3	1	1		8
2 m						1	1	4		1			7
3-6 m						2	6	7	6	1	1		23
7-12 m					1	4	11	2		1			19
12-24 m							10	2					12

Antitoxines

Groupe B Diphtériques 144 nourrissons

5

Temps	$<\frac{1}{500}$	$>\frac{1}{500}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°			1							1					2
av 2°			2	8	1		1								12
av 3°				1			3	8	7	10	3				32
ap 3°							1		6	8	9	2			26
1m ap3°								2	2	14	6	1			25
2 m				1				4	2	5					12
3 m				2			1	2	5	4					14
4 m								3	1						4
5 m				2			4	4		1					11
6 m					4		1	3			1				9
7 m				1	4		1		1						7
8 m					3		1	5	1						10
9 m				1			1	2	2						6
>9 m				7	8		10	13	3	1					42
ap R							2	1	2	2	2	8	2	3	22
1m apR										1		5	2		8
2 m								1		2	2		2		7
3-6 m									7	10	3	3			23
7-12 m				2			1	4	5	5	2		1		20
12-24 m							1	4	1	5		1			12

Antitoxines

Groupe B Tétaniques 145 nourrissons

6

Temps	0 $\frac{1}{20}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{5120}$	Total
av 1°											
av 2°	4	1	3		1		1				10
av 3°		2	1	5	7	6	8	6	6	5	46
ap 3°				1			3	3	4	3	14
1m ap3°		1		1	1	5	5	6	7	11	37
2 m					1	3	3	6	2		15
3 m					3	3	6	7	1		20
4 m				1	4	3	4	4	1		17
5 m				2	3	1	5	3	2	1	17
6 m			1		2	2		2			7
7 m		1	1	3	1	2	3	1			12
8 m			2	1	2						5
9 m					2		1				3
> 9 m	1	2	1	4	6	11	10	7	2	1	45
ap R			1		3	3	2	1	5	2	17
1m ap R							2	8	2	1	13
2 m				1	2	2	3			1	9
3-6 m				2	2	2	1	1	6		14
7-12 m				1		1	3				5
12-24 m						1					1

Agglutinines

Groupe C Coquelucheuses 157 nourrissons

Temps	$<\frac{1}{30}$	$>\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°													
av 2°					1	2	2						5
av 3°					2	3	12	8	6	1			32
ap 3°							2	3	5	4	1		15
1m ap3°						6	12	14	7				39
2 m						2	6	1	1				10
3 m						5	10	1	1				17
4 m					3	2	11	1					17
5 m					1	3	13	1					18
6 m						3	3		1				7
7 m					2	3	7						12
8 m			1			3	1						5
9 m					1	4	4						9
>9 m	2	1	1		7	11	16	2	1				41
ap R		1				1	6	2	4	1	1	1	17
1m apR								4	4	3	2	1	14
2 m							1	5	1	2	1		10
3-6 m						4	5	3	1	1			14
7-12 m						4		1					5
12-24 m													

Antitoxines

Groupe C Diphtériques 153 nourrissons

Temps	$<\frac{1}{500}$	$>\frac{1}{500}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30	Total
av 1°															
av 2°		1	1	1	2	1									6
av 3°				3	1		3	4	5	12	4		2		34
ap 3°									1	9	3	3	1		17
1m ap 3°					1				9	19	4	4			37
2 m							2	1	2	4		1			10
3 m					1		3	7	4	2					17
4 m				1	2		2	7	3	1					16
5 m			1	1	2		7	4	4						19
6 m				1	1		1	2	1	1					7
7 m				1	1	1	4	2	4						13
8 m					1		2	2							4
9 m			1	1	5		2								9
9 m			1	6	5		11	14	2	1					40
ap R				2	1		1	2		1	1	2	3	2	15
1m apR									1	2	5	1	3		12
2 m								1	1	3	3	3			11
3-6 m								2	2	7	4				15
7-12 m							1	1	1		1	1			5
12-24 m									1						1

Antitoxines

Groupe C Tétaniques 155 nourrissons

T A B L E A U X V I I I

IMMUNITE PASSIVE

Elle a été étudiée presque exclusivement pour le premier groupe de nourrissons, entre trois et six mois. Le tableau suivant réunit pour ce seul groupe, la valeur des titres en anticorps sériques préexistants. Mais il n'a pas été possible d'obtenir des renseignements précis sur les dates de vaccinations des mères.

56 enfants sur 114 ont pu être titrés avant la première injection vaccinale. Selon les possibilités techniques, un, deux ou trois anticorps ont pu être recherchés simultanément dans chaque prélèvement, la quantité de sang prélevé étant suffisante pour la recherche précise simultanée des traces des trois catégories d'anticorps. Mais des incidents matériels, au cours des transports, ont malheureusement altéré certains tubes.

Les résultats de ces titrages sont conformes à ceux des autres auteurs :

a) L'immunité passive anticoquelucheuse peut être considérée comme nulle. Seuls six enfants sur 56 ont un taux de protection suffisant, mais deux seulement ont une protection absolue.

b) L'immunité passive antitétanique est faible : 33 nourrissons sur 47 ne sont pas protégé, ayant des taux d'anticorps presque nuls.

c) L'immunité passive antidiphtérique est la plus importante. Sur 46 nourrissons :

- 21 enfants ont un taux d'anticorps protecteur suffisant;
- 25 ne sont pas protégés.

Ceci montre nettement que "l'immunité passive antidiphtérique est la plus courante et la plus forte des immunités transmises d'origine maternelle", selon l'expression de R. MANDE.

	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5	10	30
Nombre d'enfants	25	5	8	4	2	0	1	1	0	0	0	0

Taux de protection : 46 %

Antitoxines diphtériques - 46 titrages

	0	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2}$	1	3	5
Nombre d'enfants	13	20	10	2	0	0	0	2	0	0	0	0
	33												

Taux de protection 30 %

Antitoxines tétaniques - 47 titrages

	0	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	
Nombre d'enfants	35	3	8	4	4	1	1				
	50										

Taux de protection : 11 %

Agglutinines Coquelucheuses (56 titrages)

Titres des Anticorps avant vaccination

Tableau IX

D'autre part, l'influence d'une immunité passive importante initiale sur l'immunité active par vaccination, n'a pu être étudiée dans nos travaux personnels, mais quelques exemples déjà cités par J. ZOURBAS ont montré qu'elle ne gênait nullement cette dernière. Il est d'ailleurs difficile de savoir pourquoi un taux déjà élevé d'anticorps empêcherait l'activité locale et ganglionnaire, formatrice d'anticorps surtout après injection d'un vaccin adsorbé.

Mais il faut bien reconnaître que ces notions sont particulièrement controversées.

BEI LOO CHEN aurait observé des phénomènes d'interférence hétérologue. Selon cet auteur, l'existence d'une immunité diphtérique latente inhibe partiellement l'immunisation active par vaccination contre la coqueluche et le tétanos.

D'autres auteurs ont insisté sur des phénomènes d'interférence homologue. RANDALL et GREENBERG pensent que "lorsqu'elle est importante, l'immunité passive antidiphtérique gêne l'immunisation active homologue sans l'inhiber totalement.

DI SANT AGNESE estime également que, lorsque le niveau des anticorps passifs est élevé, l'immunisation active est difficile, mais il pense qu'une vaccination efficace est possible à l'âge de trois mois, car, pour cet auteur, c'est le moment où se produit une baisse du titre des anticorps passifs.

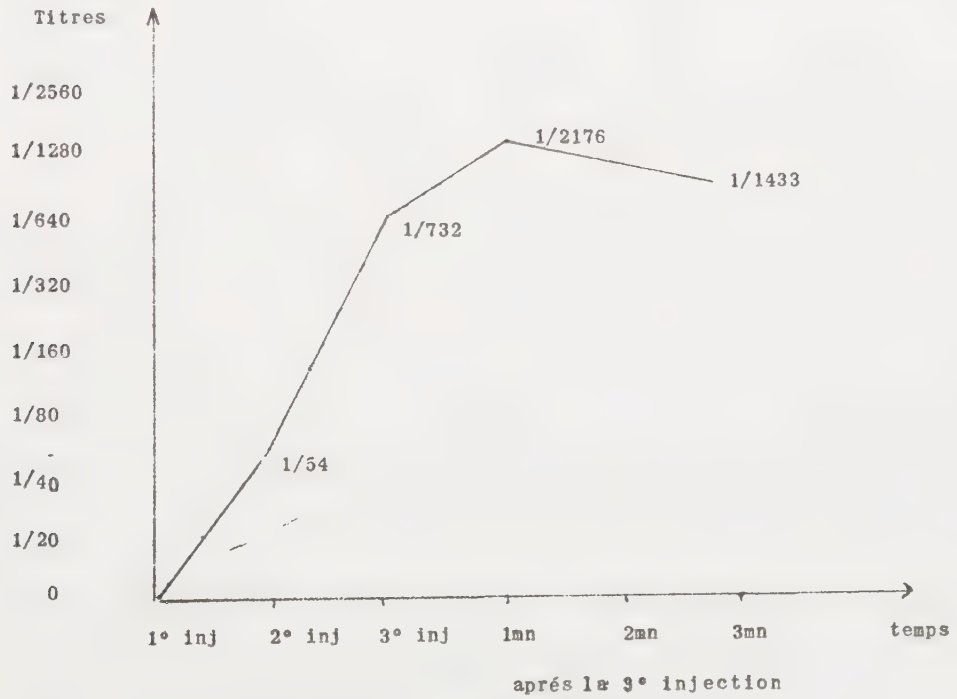
Enfin, G. RAMON, A. LELONG, R. RICHOU et A. ROSSIER estiment que l'antitoxine, qu'elle soit d'origine homologue ou hétérologue, n'entrave pas l'action de l'anatoxine; MOLLIE-BARR, A.T. GLENNY et N. BUTLER sont du même avis, et B. VAHLQUIST donne personnellement les résultats satisfaisants de vaccinations combinées, pratiquées dès l'âge de trois mois.

Nous adoptons pleinement l'opinion de ces derniers auteurs français, d'autant que, nous allons le voir, nos résultats obtenus confirment ces théories.

IMMUNISATION PRIMAIRE

La montée progressive du taux des anticorps après chaque injection est une notion bien connue tout autant qu'évidente par une analyse détaillée des tableaux donnés. Mais il est plus facile de les lire et de les interpréter en se rappelant la courbe chronologique de la moyenne géométrique des titres déjà exprimés par J. ZOURBAS (Tableau X). On s'aperçoit que la moyenne de ces titres s'élève progressivement, surtout entre la deuxième et la troisième injection vaccinale, qu'elle atteint un sommet un mois après la dernière injection, puis redescend progressivement en figurant sur le tableau une sorte de pic, que J. ZOURBAS a appelé "pic post-vaccinal d'hyperimmunisation".

Pour les différents anticorps, et pour chaque groupe d'enfants, nous voyons sur nos tableaux la moyenne des taux suivre cette même évolution.



Pic poste vaccinal d'hyperimmunisation

Tableau X.

Le Groupe A obéit à cette courbe en dôme : l'immunisation des deux premiers mois après la troisième injection est aussi élevée que dans les deux autres groupes. En particulier nous lisons que les titres avant la troisième injection, c'est-à-dire un mois après la deuxième injection, confèrent déjà une protection satisfaisante à la majorité des enfants.

La moyenne de ces titres s'élève cependant après la troisième injection, et commence à descendre vers le deuxième mois. D'emblée, nous pouvons souligner le parallélisme des courbes dans les trois groupes de nourrissons.

Mais que devient cette valeur moyenne des titres jusqu'à l'injection de rappel, c'est-à-dire pendant les neuf mois qui suivent la troisième injection? L'immunité ainsi acquise du jeune nourrisson est-elle brève et discrète, ainsi qu'il l'a été affirmé ?

DI SANT AGNESE nous fournit une première réponse : vaccinant 105 nourrissons à partir de trois mois, avec un vaccin anticoquelucheux adsorbé à l'hydroxyde d'alumine, il obtient :

- au bout de un mois : 85,4 % de sujets immunisés,
- au bout de six mois : 82,5 % de sujets immunisés.

D'autre part, l'étude statistique avec un vaccin triple adsorbé en un centimètre cube, a été réalisée par J. ZOURBAS :

Déterminant les valeurs maximales moyennes et minimales des titres d'antitoxines diphtériques, tétaniques et d'agglutinines coquelucheuses pendant les neuf mois qui suivent la troisième injection, et comparant les valeurs des immunisations obtenues pour les trois groupes de nourrissons, l'auteur montre que :

- les trois groupes ont des titres en anticorps tout à fait comparables et toujours nettement au-dessus des taux limites conférant la protection.
- Les valeurs moyennes en agglutinines coquelucheuses sont situées au-dessus du titre de 1/320ème, tout au moins pour le groupe A.

Mais plus intéressantes encore sont les courbes d'évolution chronologique des moyennes géométriques des valeurs des titres en anticorps (Tableau XI).

1° - L'évolution globale des courbes permet de distinguer trois parties :

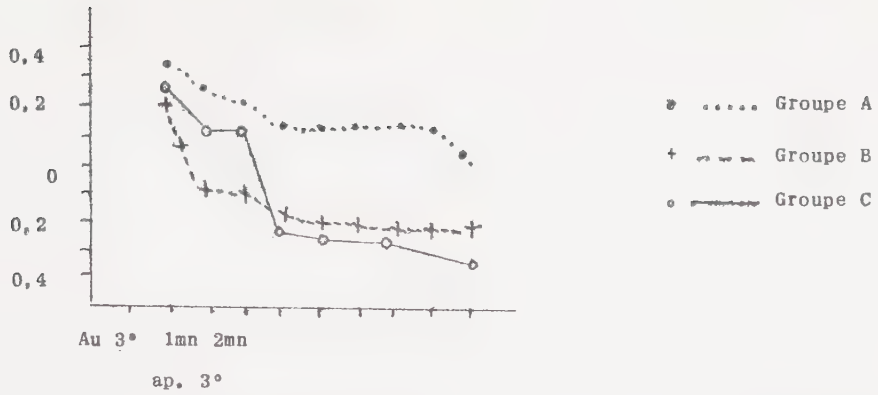
- une portion descendante, qui correspond au premier trimestre post-vaccinal, succédant au pic d'hyperimmunisation;
- un palier, situé au deuxième trimestre et s'étendant parfois, comme dans le cas de la diphtérie, au troisième trimestre post-vaccinal;
- une nouvelle portion descendante qui correspond au troisième trimestre post-vaccinal.

2° - La pente des courbes est variable selon les immunisations étudiées :

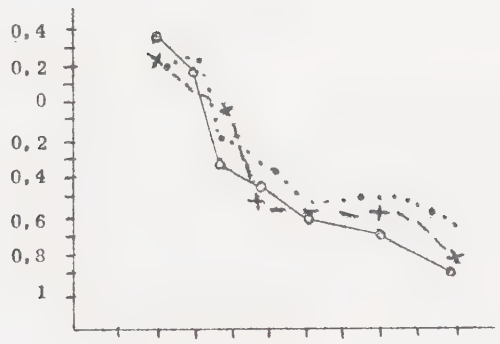
- pente faible pour les courbes d'antitoxines diphtériques, correspondant à une population dont les valeurs en anticorps restent assez groupées du début à la fin de la période d'observation;
- pente assez forte pour la courbe d'antitoxines tétaniques et plus grande dispersion des valeurs, au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la vaccination initiale;
- pente intermédiaire entre les deux types décrits pour les agglutinines coquelucheuses.

3° - Enfin, l'examen de chaque courbe nous montre que, pour les trois groupes de vaccinés à des âges différents, et pour les trois types d'immunisation :

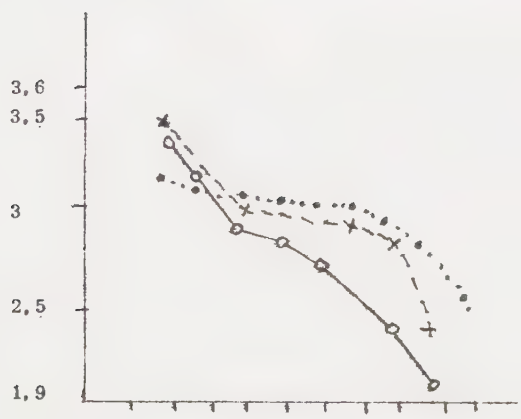
- l'allure générale de chaque courbe est la même;
- la courbe se situe toujours très au-dessus des taux limites conférant la protection;
- les courbes correspondant au groupe de nourrissons vaccinés entre trois et six mois se trouvent, dans tous les cas, au-dessus des courbes correspondant aux nourrissons vaccinés entre six et douze mois, et après douze mois.



Antitoxines diphtériques



Antitoxines tétaniques



Agglutinines coquelucheuses

Courbes d'évolution chronologique des moyennes géométriques

TABLEAU XI

Les conclusions statistiques de M. Gérard LEVAILLANT sont les suivantes :

" Les valeurs minimales des moyennes des vaccinés restent, pour
" les trois anticorps vaccinaux, nettement supérieures aux valeurs mini-
" males conférant la protection.

" Il n'y a pas de différences caractéristiques entre les popula-
" tions des trois groupes d'enfants.

" Cependant, les courbes d'évolution chronologique des anticorps,
" tracées en utilisant les valeurs moyennes calculées, semblent laisser
" paraître, pour le groupe vacciné entre trois et six mois, un palier
" plus élevé et plus bref que pour les deux autres groupes."

En résumé, l'étude des titrages et leur analyse statistique montre que le groupe de nourrissons vaccinés entre trois et six mois s'immunise au moins aussi bien que les groupes de nourrissons plus âgés.

o
o o

ETUDE DE L'EFFET DE RAPPEL

Préconisée pour la première fois par G. RAMON, l'injection de rappel provoque un rebond immunitaire dont de nombreux travaux ont montré l'importance et la durée. Mais ces notions classiques intéressent avant tout l'enfant vacciné à partir de 12 mois, et il est inutile de rappeler que l'injection de rappel est obligatoire, d'après la Loi, un an après la première injection.

Aussi, notre étude portera-t-elle essentiellement sur l'effet du Rappel chez les nourrissons vaccinés précocement.

L'ascension immédiate des titres a fait l'objet de travaux antérieurs de J. ZOURBAS. La durée de cette immunité fait l'objet de notre étude personnelle.

A.) Etude de l'effet de Rappel pendant les 30 premiers jours, sur un groupe de nourrissons observés par J. ZOURBAS.

1) Pendant les dix jours qui suivent l'injection de rappel, 23 nourrissons ont été observés :

- 9 appartiennent au groupe A
- 6 " " B
- 8 " " C.

Les résultats des titrages effectués avant et après le rappel sont les suivants :

a) Les prélèvements de sang pratiqués 48 et 72 heures après l'injection de rappel ne montrent pas de phase négative, mais une légère baisse des valeurs des titres qui restent, cependant, dans tous les cas, très satisfaisants.

b) Les prélèvements du quatrième et cinquième jours mettent en évidence une nette élévation des valeurs des titres.

c) Cette élévation se confirme et s'amplifie du sième au dixième jour.

Le coefficient de multiplication des valeurs des titres, exprimés en moyennes géométriques sont de :

- 150 à 500, selon les groupes, pour le tétanos,
- 3 à 20 " " " la diphtérie,
- 4 à 16 " " " la coqueluche.

2°) L'effet de rappel est encore net du dixième au trentième jour après l'injection :

40 nourrissons ont été étudiés pendant cette période (4 du Groupe A, 16 du Groupe B et 20 au Groupe C).

L'élévation des valeurs des titres en anticorps sous l'influence du rappel, que l'on peut évaluer par le rapport

$$\frac{\text{valeur des titres après rappel}}{\text{valeur des titres avant rappel}}$$

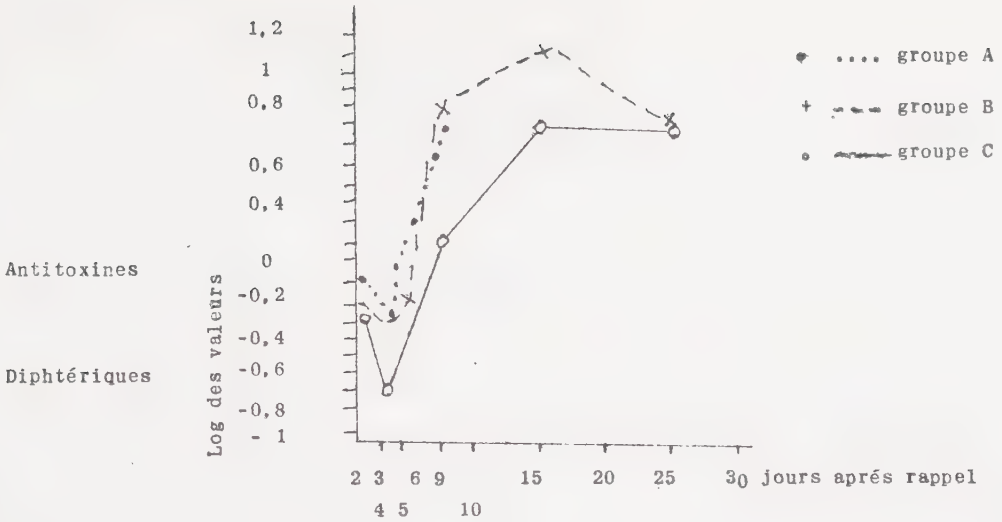
a pu être étudiée. La moyenne géométrique des coefficients de multiplication des valeurs est de :

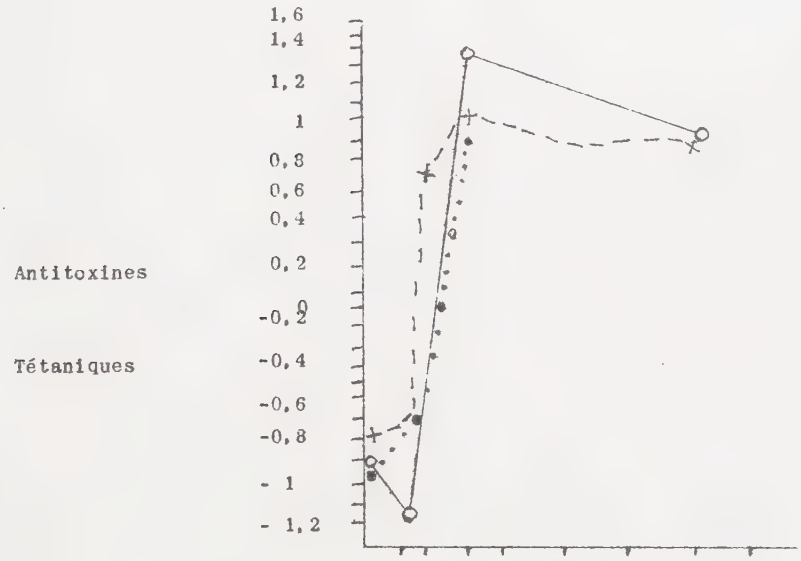
30 pour la Diphtérie)
100 pour le Tétanos) de 10 à 20 jours après Rappel.
7 pour la Coqueluche)

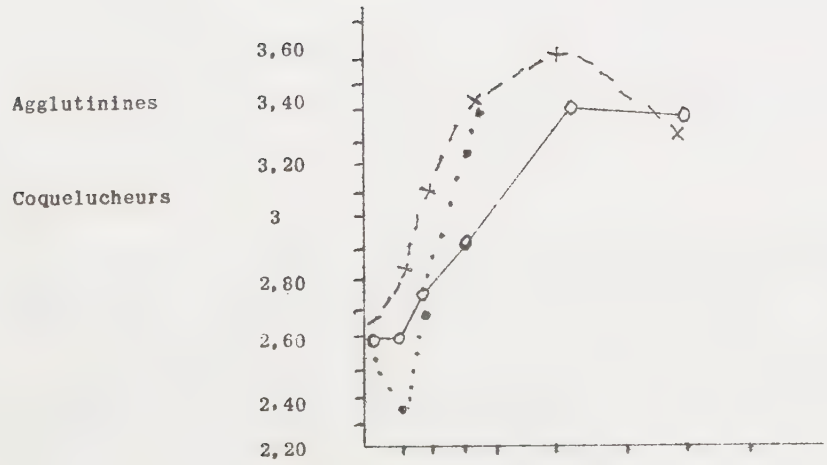
et de :

12 pour la Diphtérie)
30 pour la Tétanos) de 20 à 30 jours après Rappel.
6 pour la Coqueluche)

Les courbes d'évolution chronologique des antitoxines diphtériques et tétaniques et des agglutinines coquelucheuses permettent une appréciation visuelle de l'effet de rappel pendant le mois qui suit l'injection vaccinale. La réactivité spécifique (G. RAMON et C. ZOELLER) très nette dans tous les cas, est particulièrement rapide et importante avec l'antigène tétanique. (Tableau XII).







Effet de rappel

TABLEAU XII

Dans nos propres relevés de titres, nous voyons que tous les enfants titrés, pour les trois sortes d'anticorps, sont à droite de la zone limite de protection d'une part, et ont en moyenne des taux très élevés d'autre part.

B.) Durée de l'immunité (Tableaux XIII)

Il nous a semblé particulièrement intéressant de déterminer la durée de la protection réelle des nourrissons vaccinés précocement, sur le plan immunologique. Pour cela, nous avons dressé les courbes individuelles d'évolution chronologique des anticorps dans chaque groupe. Nous avons ainsi retenu, non pas les enfants qui présentaient les résultats les plus favorables, mais ceux qui avaient un nombre de titrages successifs le plus élevé possible. En outre, cette étude est plus facilement réalisable chez les jeunes nourrissons, qui constituent notre Groupe A, que chez les nourrissons vaccinés après 12 mois, car ils quittent les crèches quelques mois plus tard, et il n'est donc plus possible de les suivre.

1) Valeur de l'immunisation douze mois après Rappel.

Dans le Groupe A, la protection est totale en ce qui concerne la diphtérie et la coqueluche; il en est de même pour le tétanos, sauf un enfant dont l'immunisation est très médiocre.

Dans le Groupe B, les résultats sont semblables, mais il est difficile de conclure de façon formelle, car trop peu d'enfants ont été titrés à cette date. Peut-être, en outre, la valeur moyenne des titres y est-elle légèrement supérieure.

Enfin, les enfants du Groupe C ont tous une protection satisfaisante.

2) De 13 à 24 mois après l'injection de rappel, les tableaux donnent les résultats suivants :

Dans le Groupe A,

- taux de protection : 86 % pour la Coqueluche

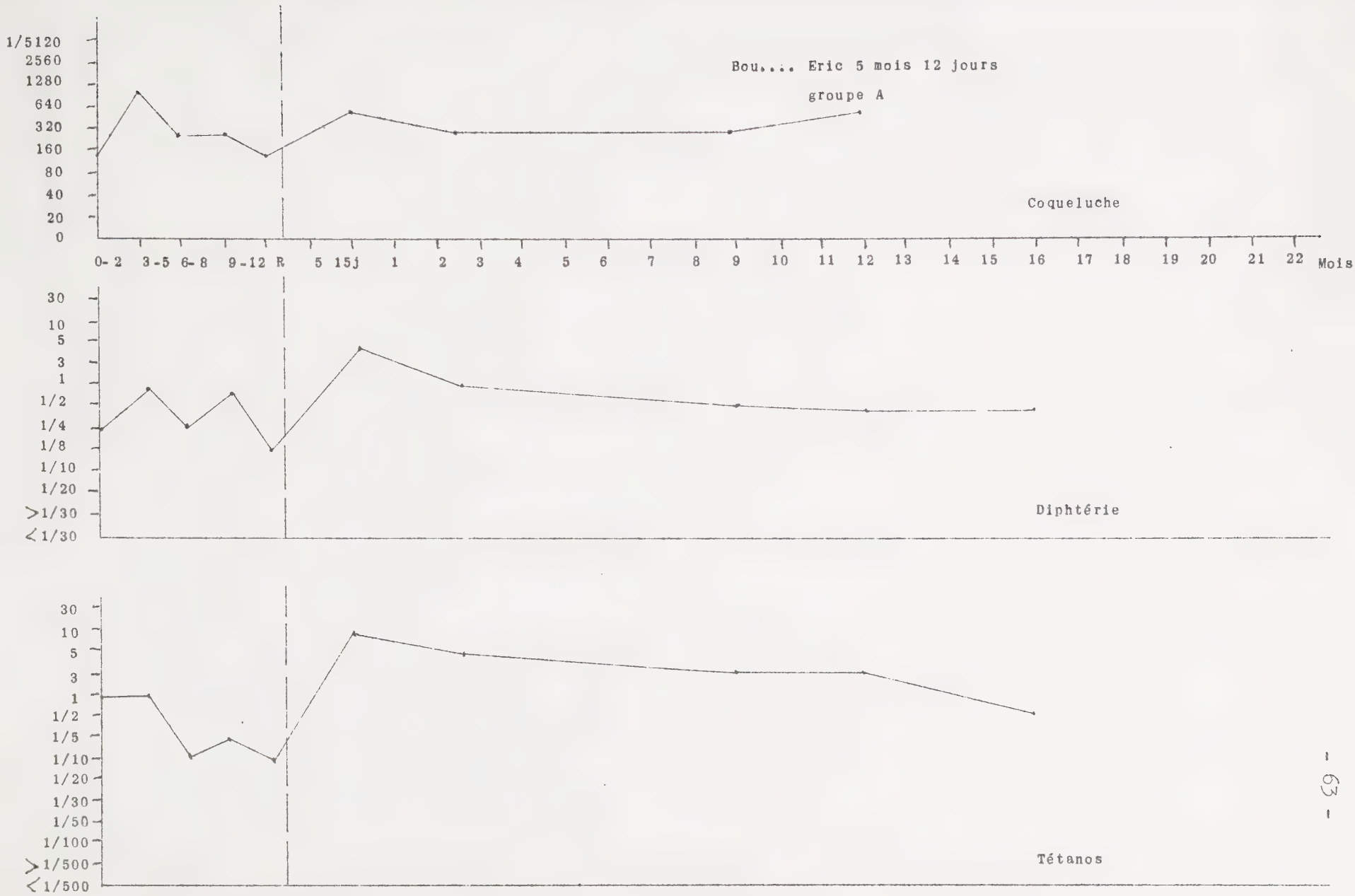
100 % pour le tétanos
86 % pour la diphtérie.

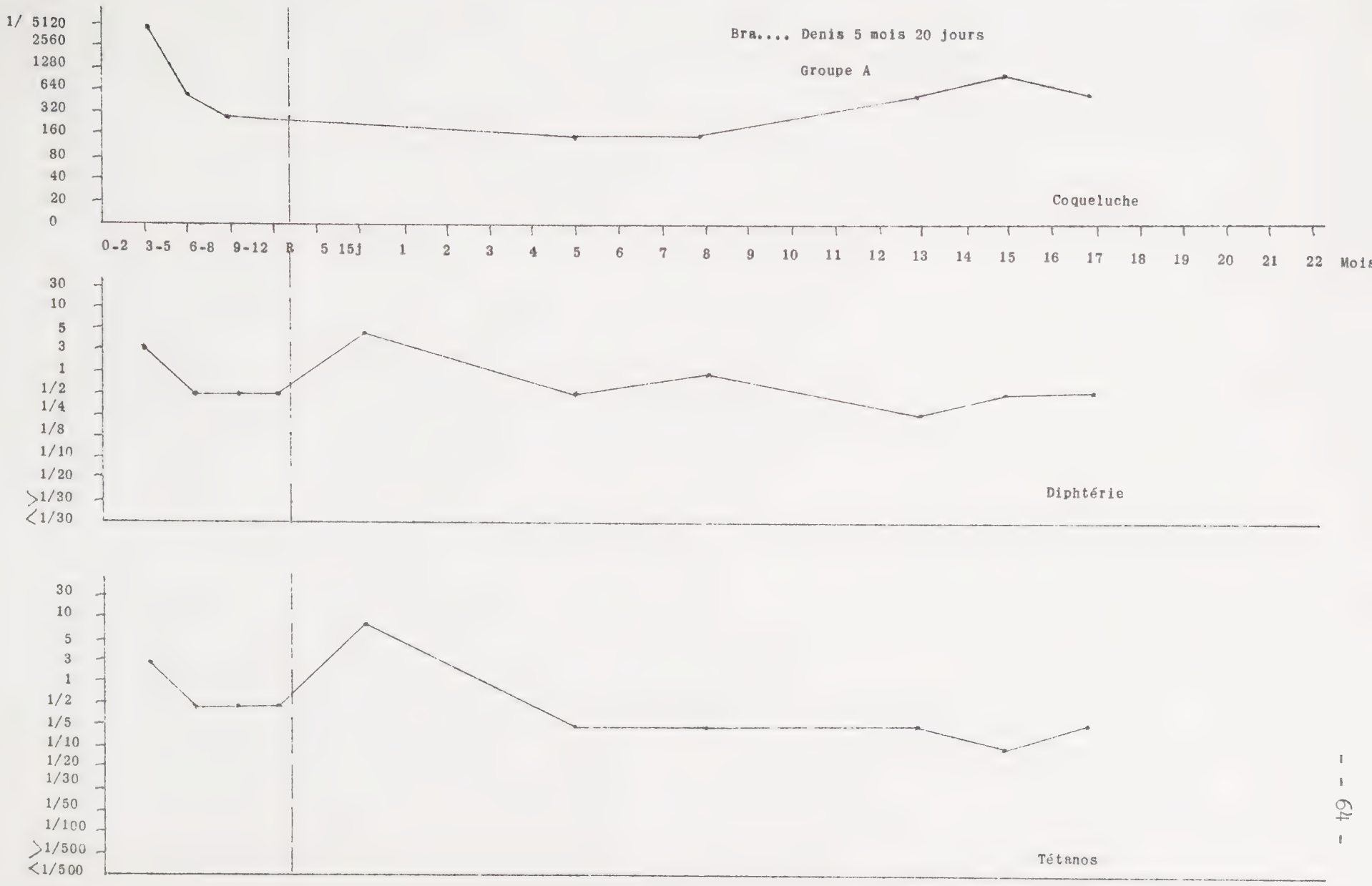
Ainsi l'immunité anticoquelucheuse y paraît légèrement moins forte que l'immunité antidiphtérique et antitétanique. Mais à partir de deux ans, la gravité de la coqueluche diminue.

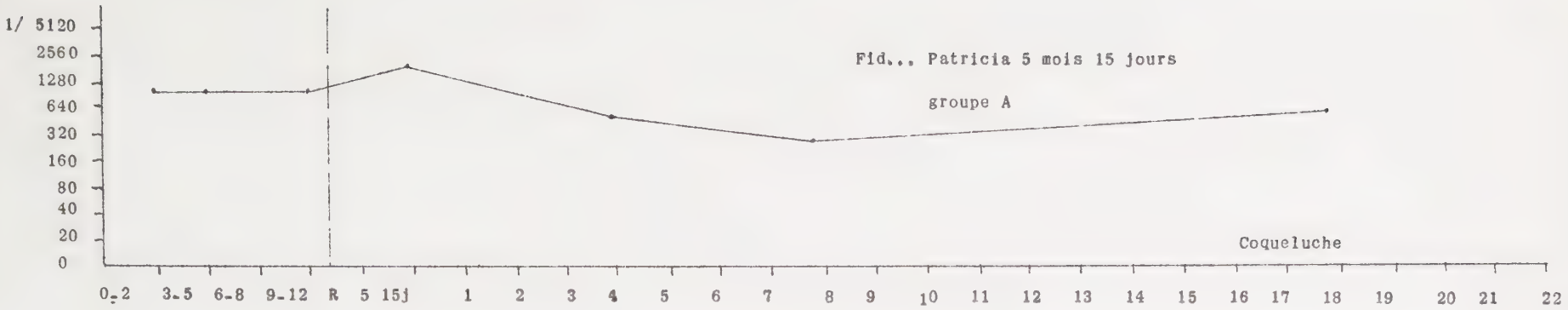
Dans le Groupe B, la protection contre la diphtérie et le tétanos est de 100 %; elle est de 90 % envers la coqueluche.

Enfin, l'insuffisance de titrage ne permet aucune conclusion pour le Groupe C.

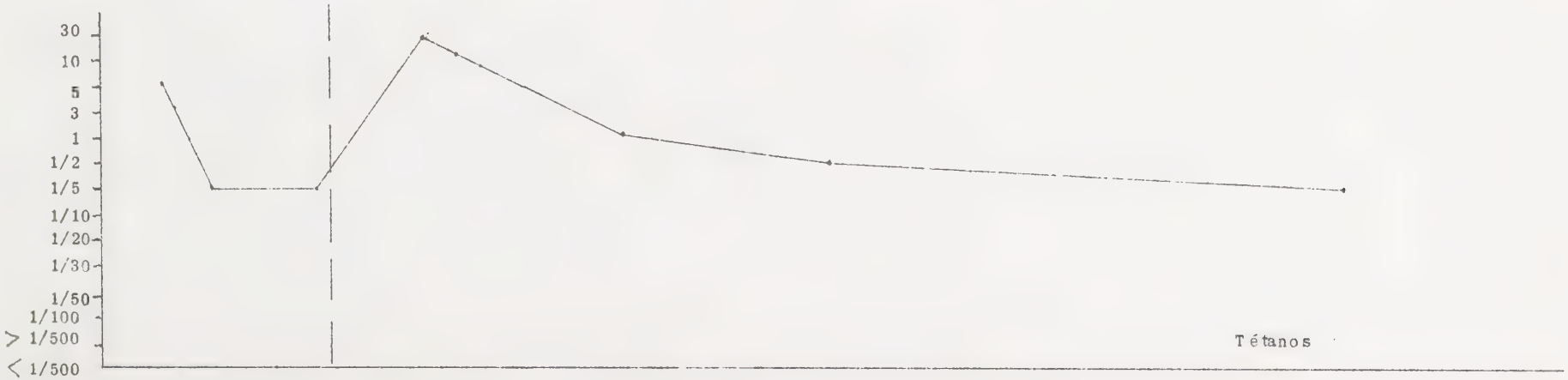
o
o o

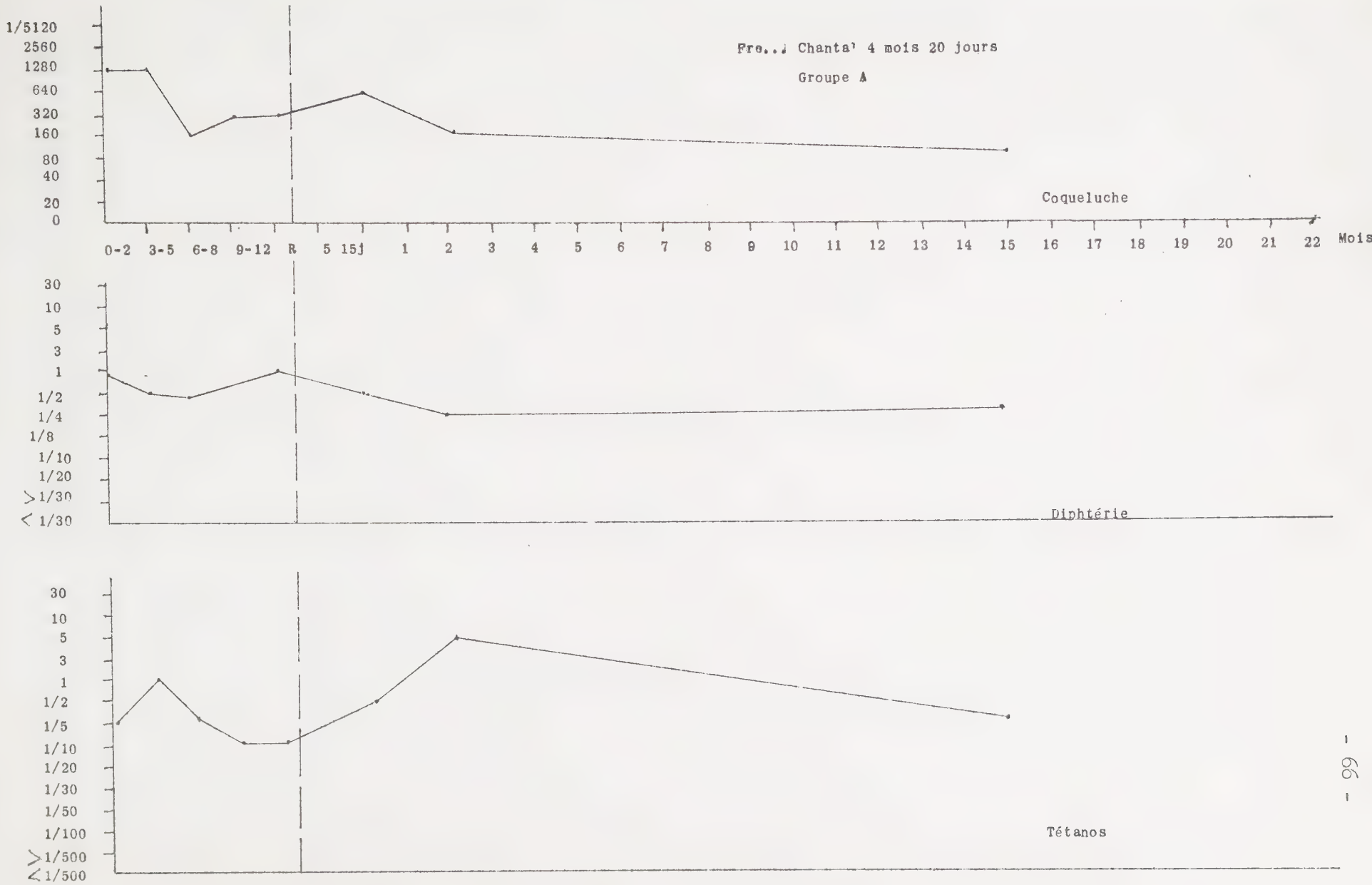

Bou.... Eric 5 mois 12 jours
groupe A
Coqueluche
1/5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500


Bra.... Denis 5 mois 20 jours
Groupe A
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
Tétanos

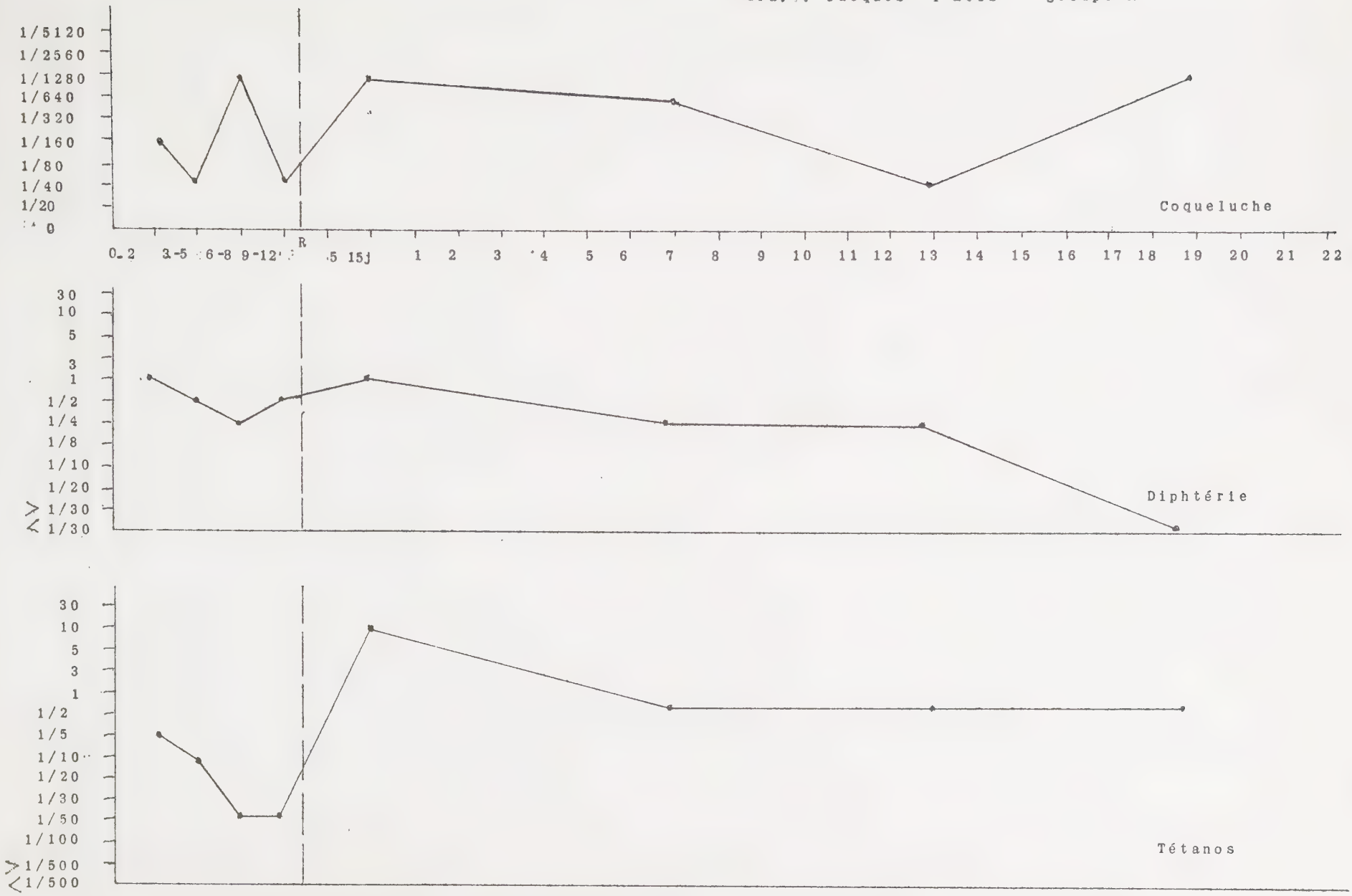

Fid... Patricia 5 mois 15 jours
groupe A
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2
3-5
6-8
9-12
R
5
15j
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Mois

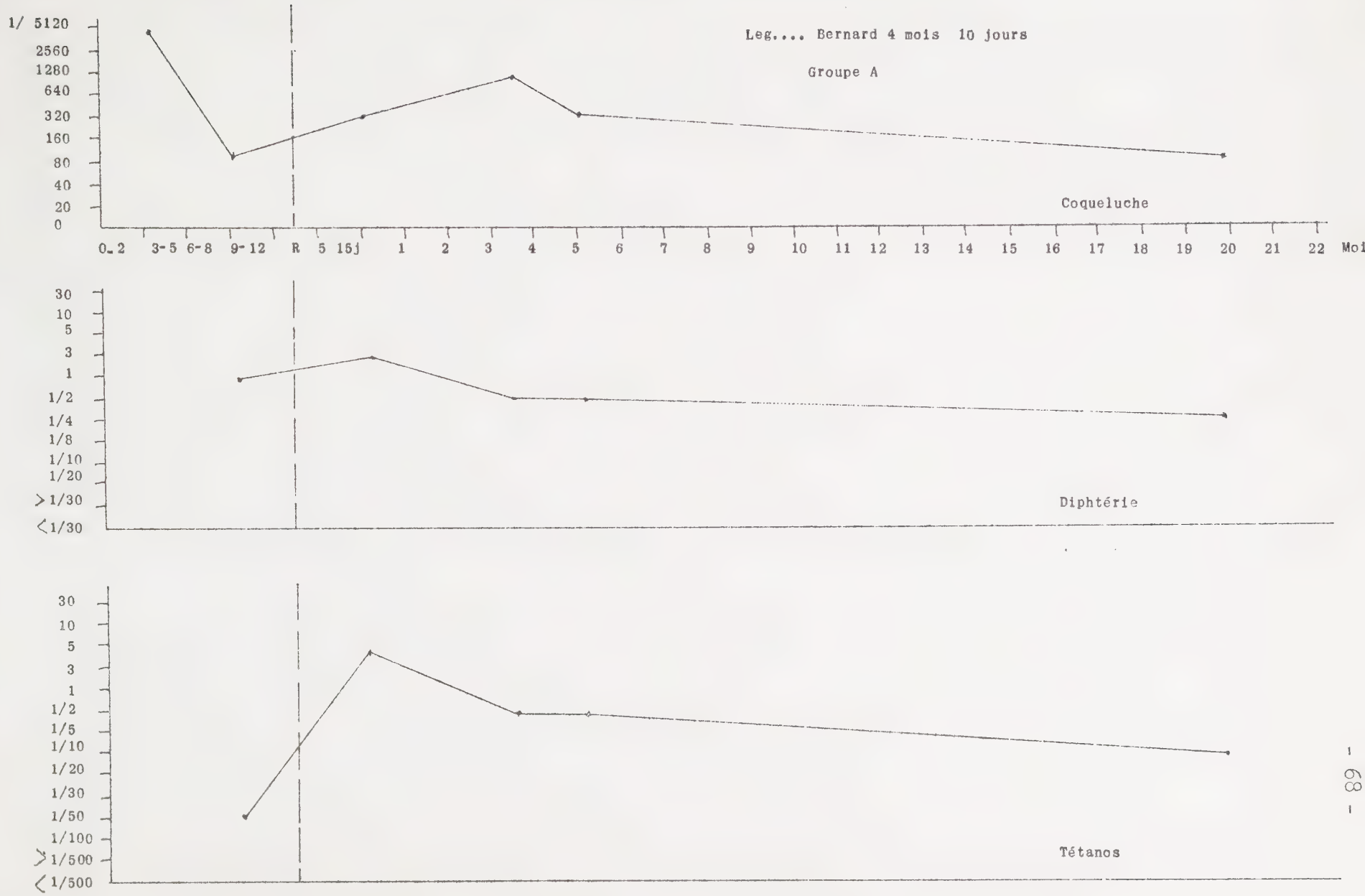
30
10
5
3
1
1/2.
1/4
1/8
1/10
1/20
> 1/30
< 1/30
Diphtérie

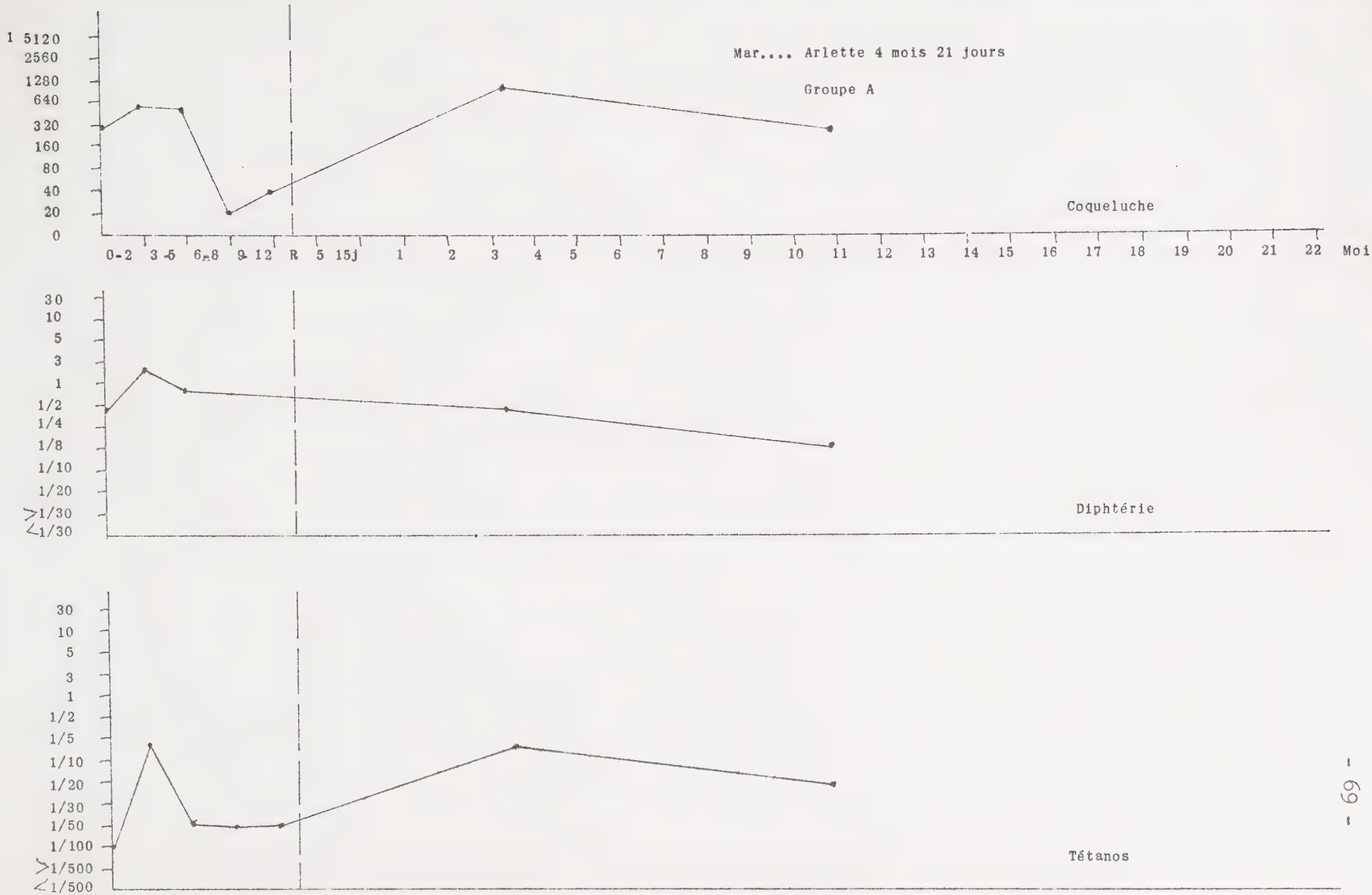

30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
> 1/500
< 1/500
Tétanos

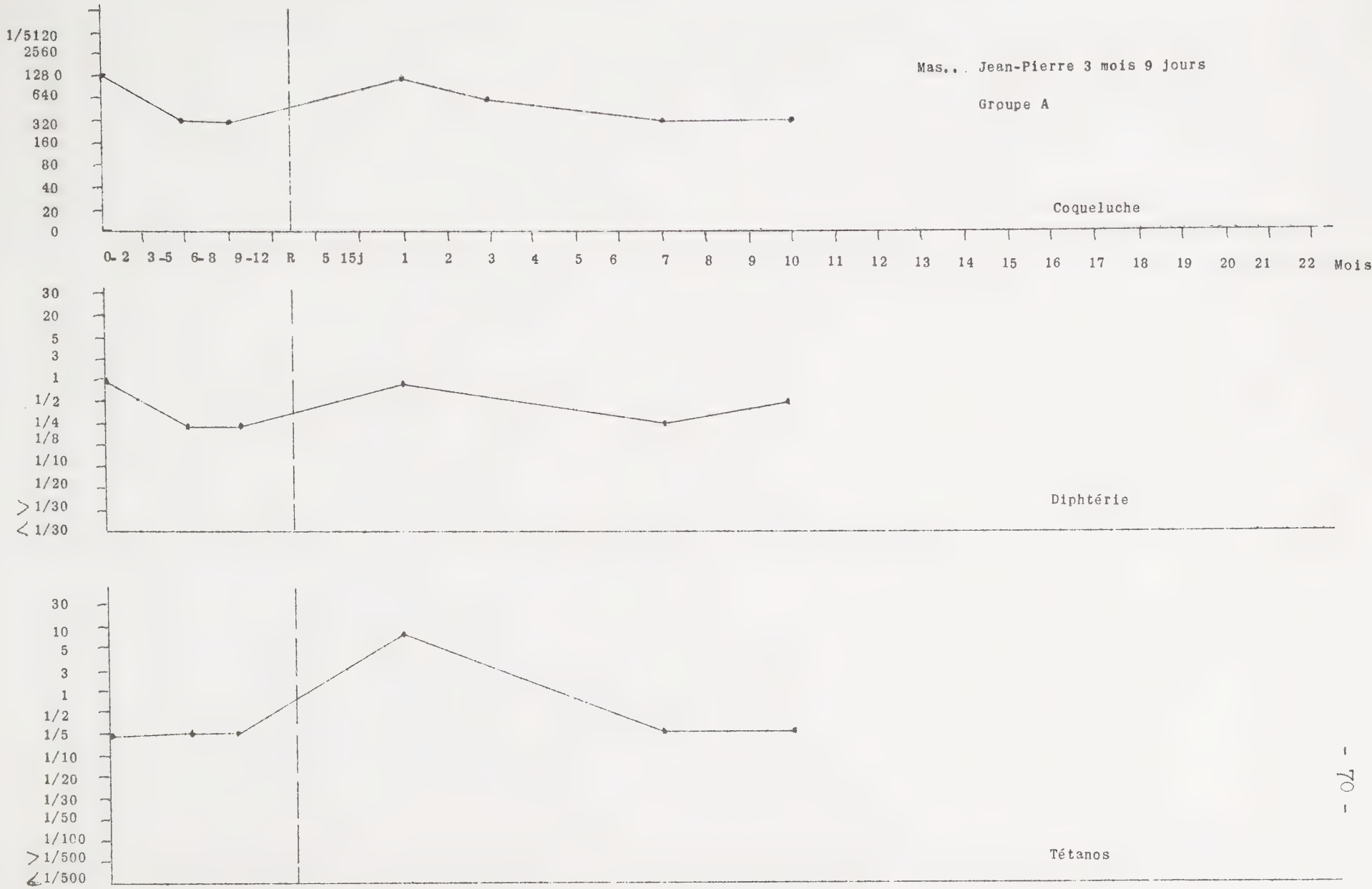

Fre...i Chanta' 4 mois 20 jours
Groupe A
Coqueluche
1/5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
> 1/30
< 1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
> 1/500
< 1/500

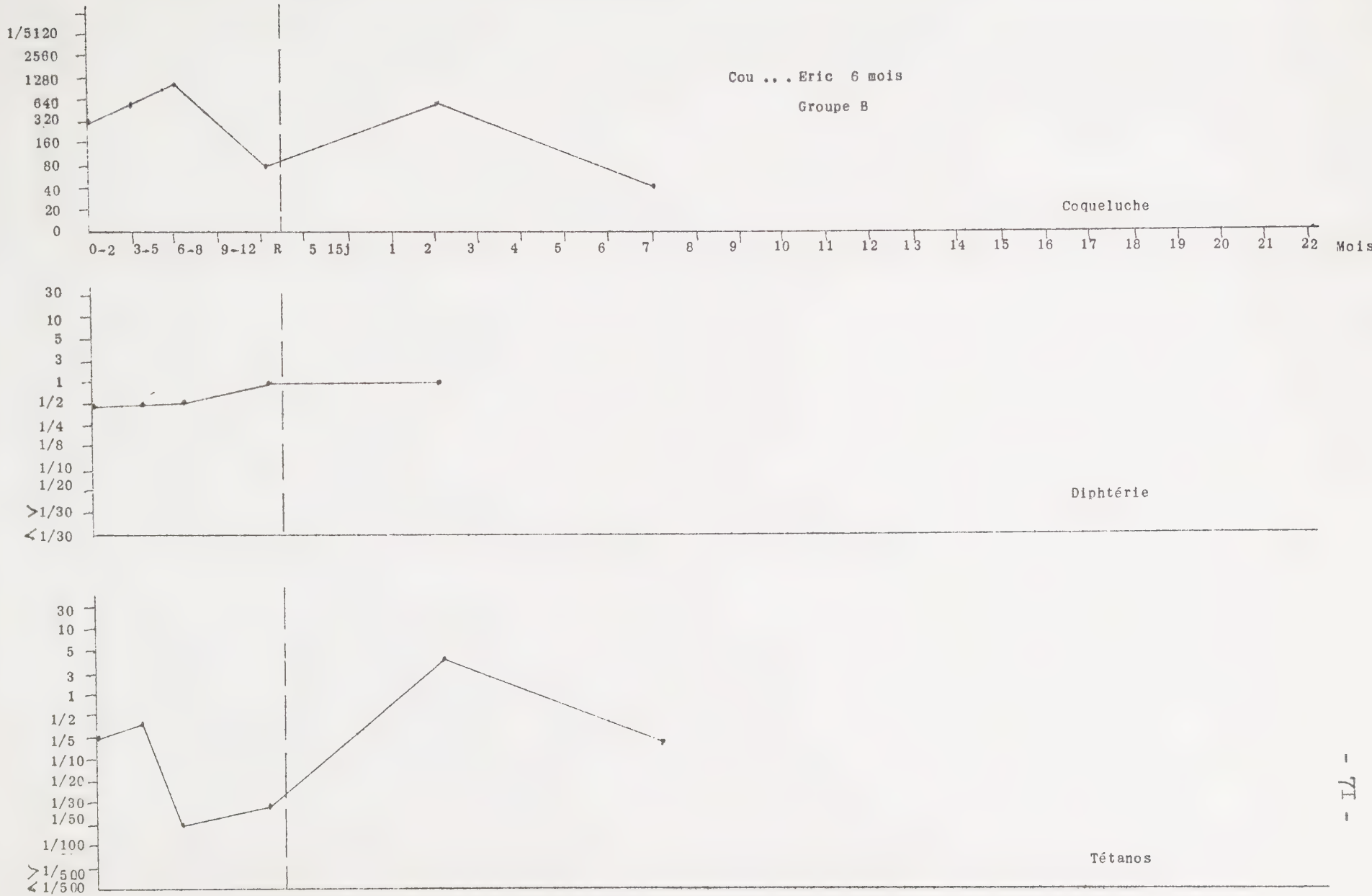
Gra... Jacques 4 mois groupe A

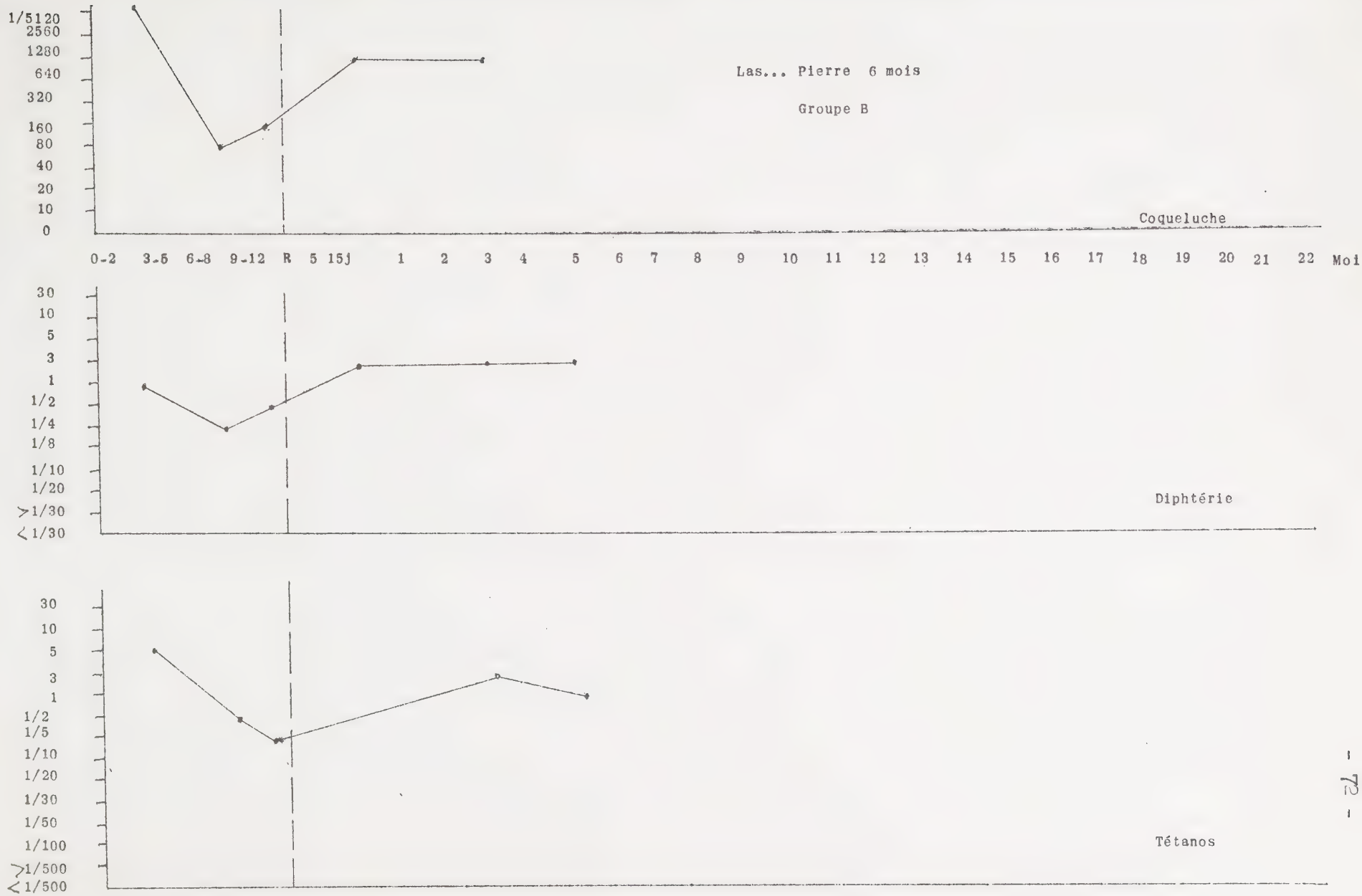


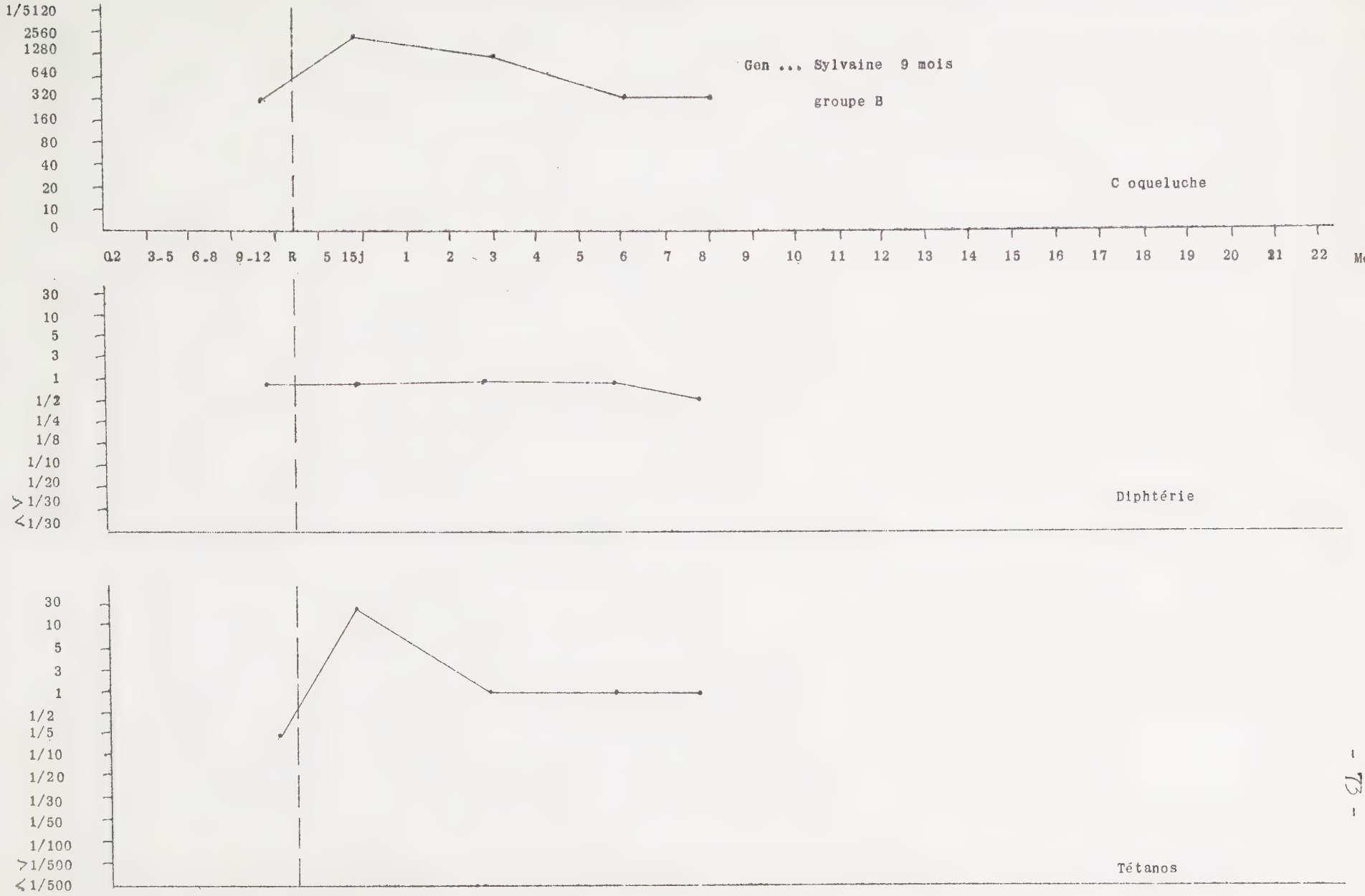

Leg.... Bernard 4 mois 10 jours
Groupe A
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
Coqueluche
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
Tétanos

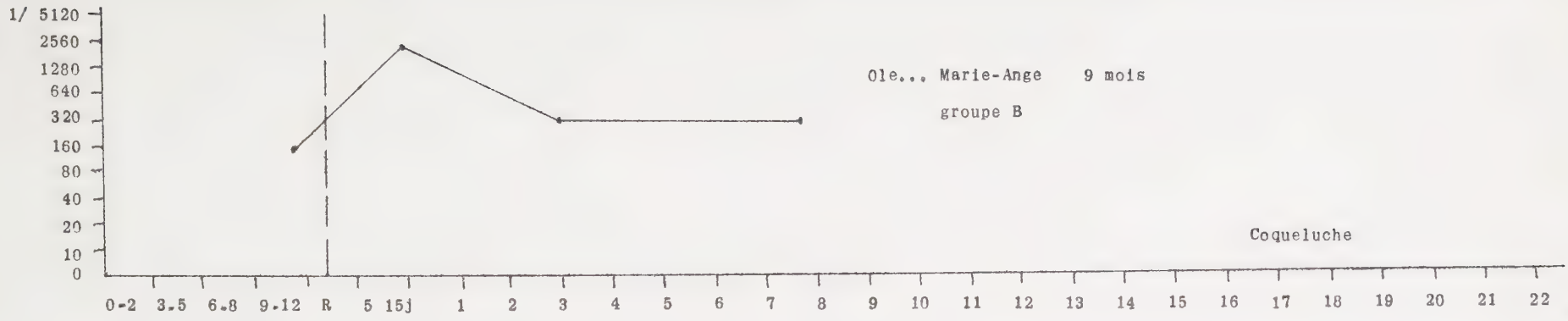

Mar.... Arlette 4 mois 21 jours
Groupe A
Coqueluche
1 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500

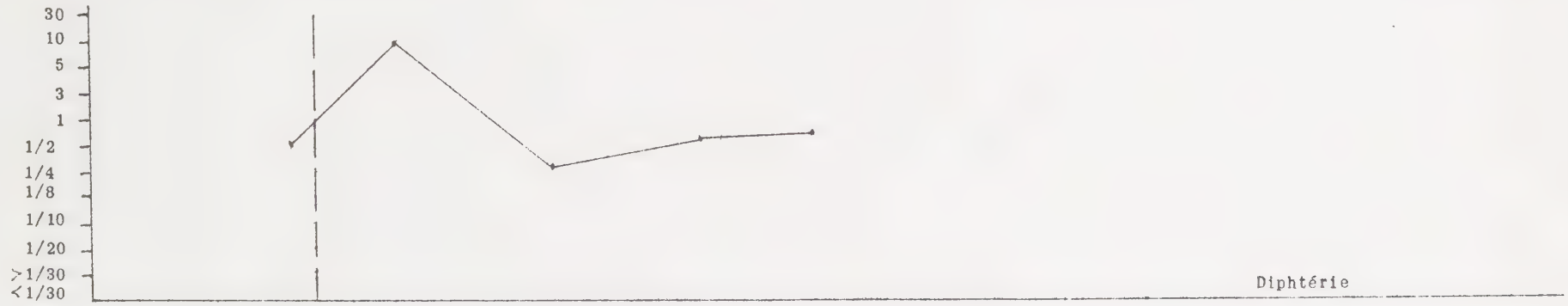

Mas... Jean-Pierre 3 mois 9 jours
Groupe A
Coqueluche
1/5120
2560
128 0
640
320
160
80
40
20
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
20
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
> 1/30
< 1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
> 1/500
< 1/500

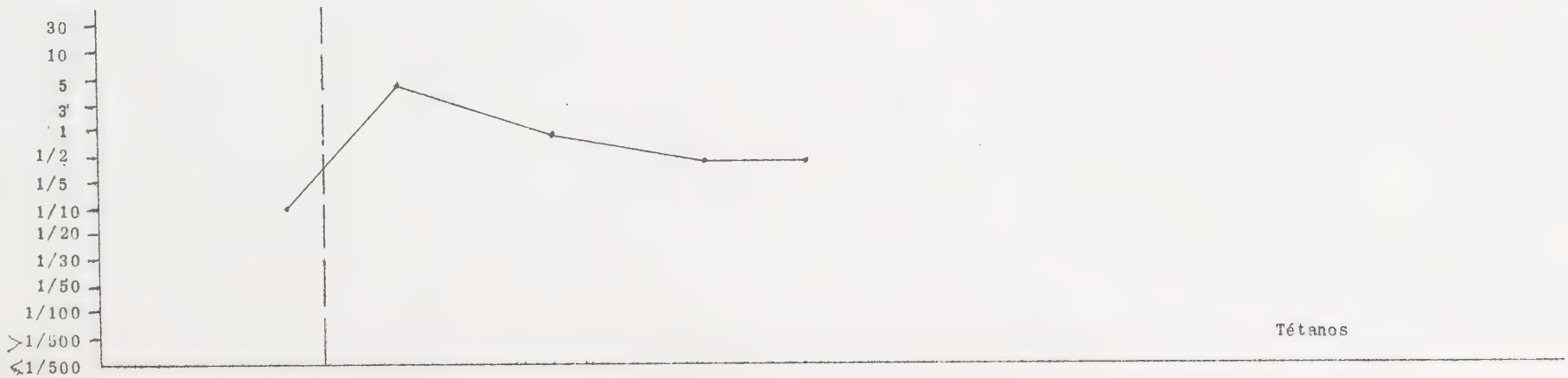

Cou ... Eric 6 mois
Groupe B
Coqueluche
1/5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
0
0-2
3-5
6-8
9-12
R
5
15j
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
Tétanos

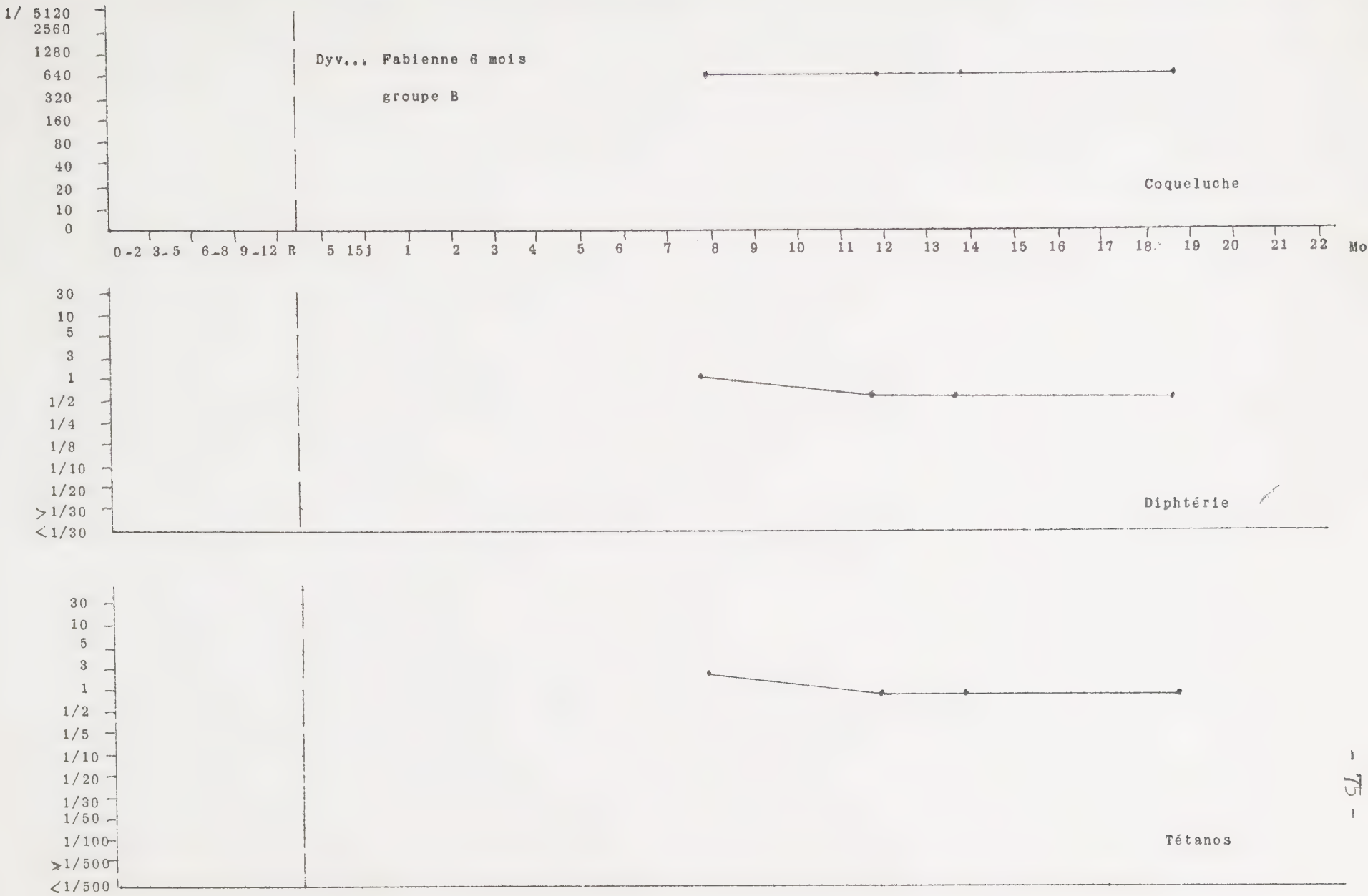

Las... Pierre 6 mois
Groupe B
Coqueluche
1/5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500

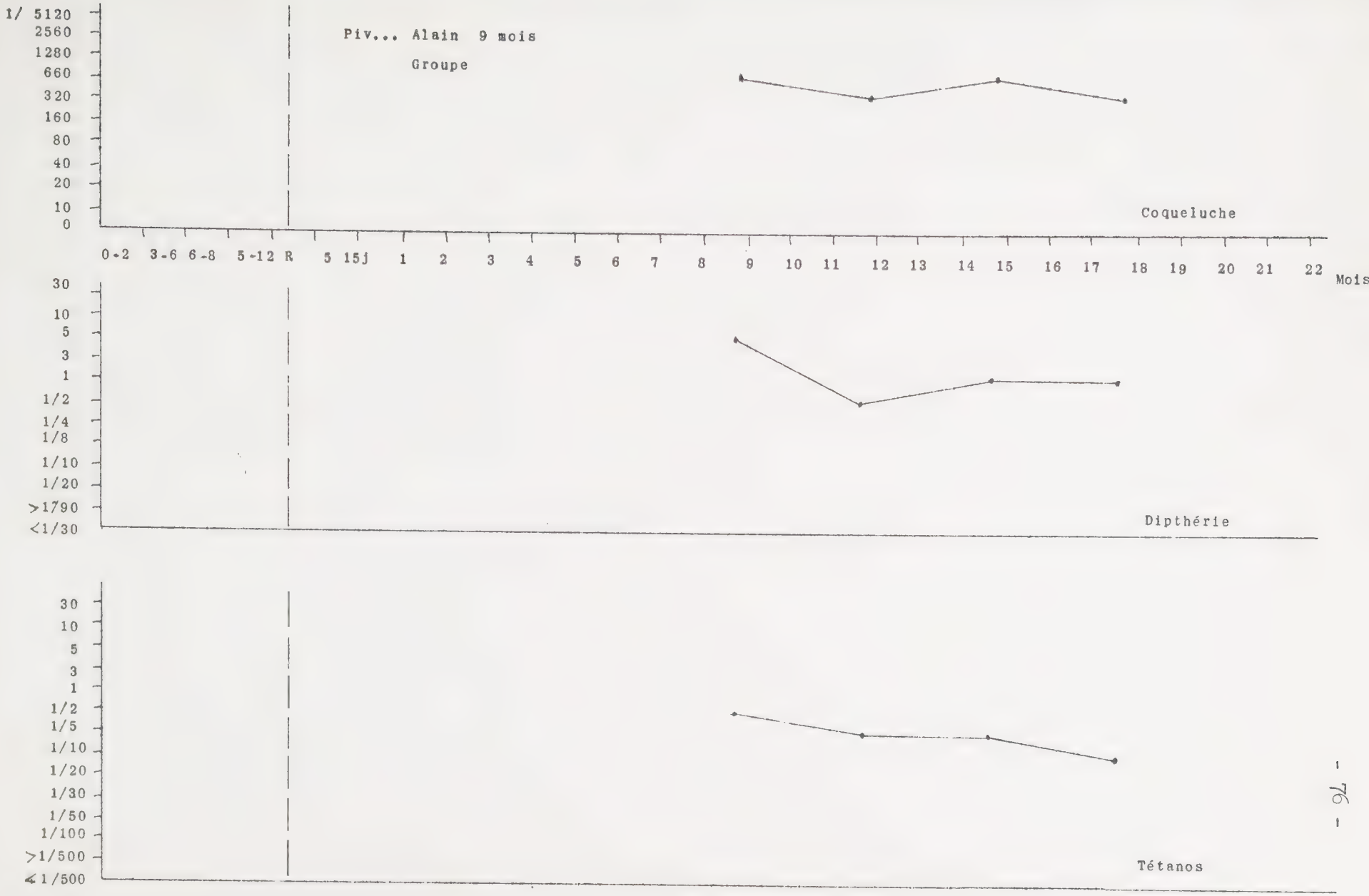

Gen ... Sylvaine 9 mois
groupe B
C oqueluche
1/5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
Q2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mo
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
> 1/30
< 1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
> 1/500
< 1/500

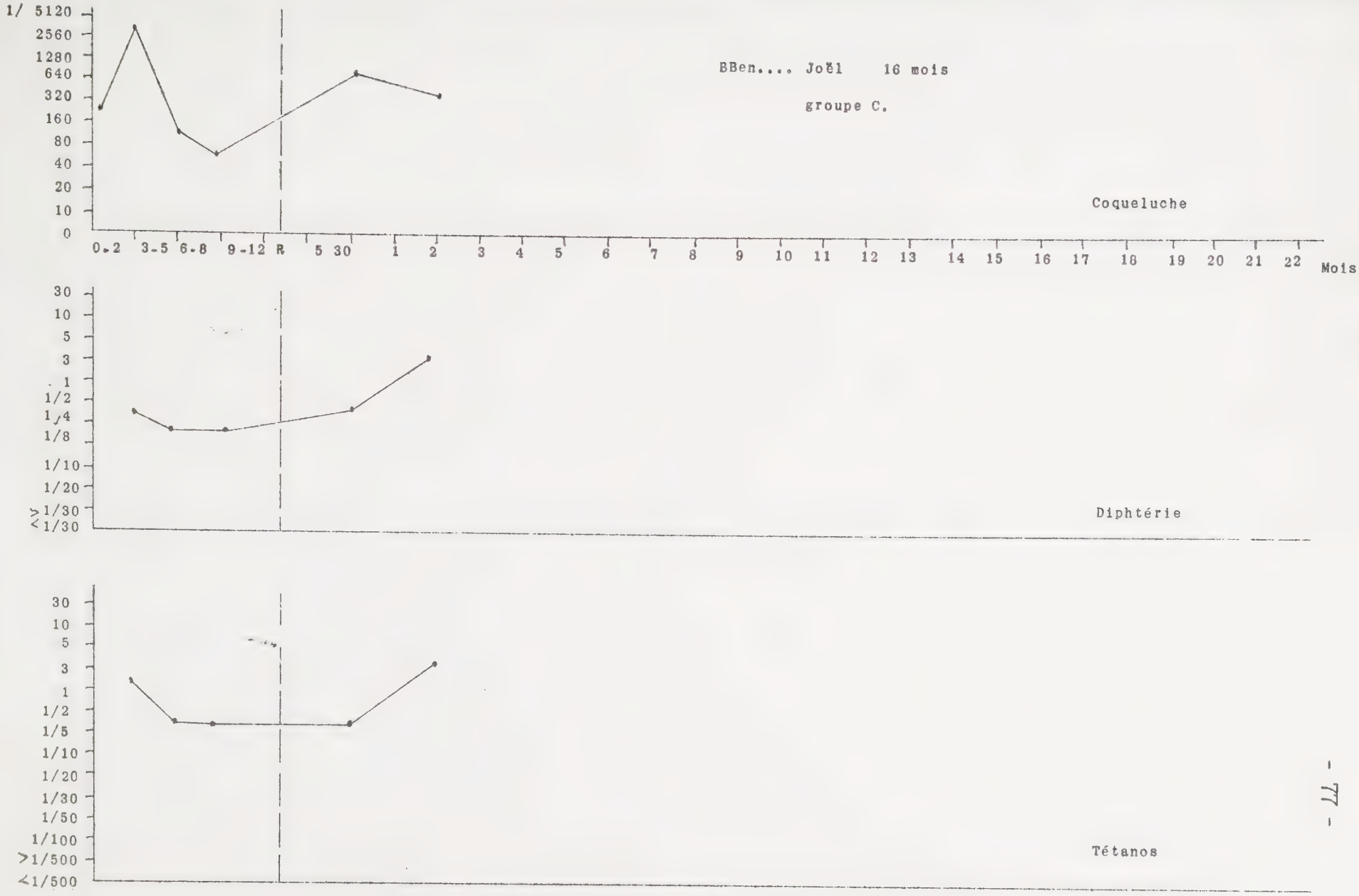

Ole... Marie-Ange 9 mois
groupe B
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2 3.5 6.8 9.12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Mo

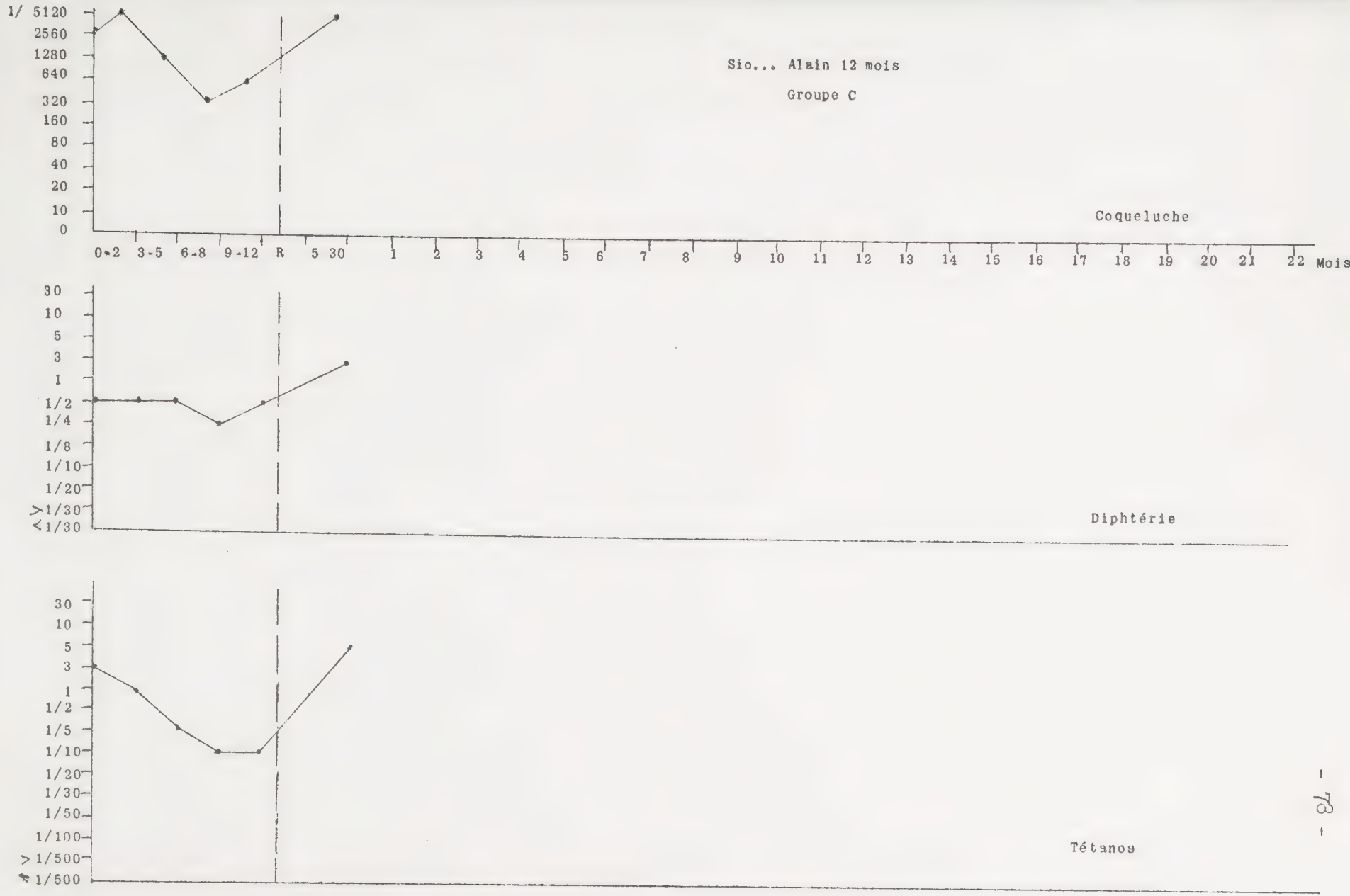

Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30

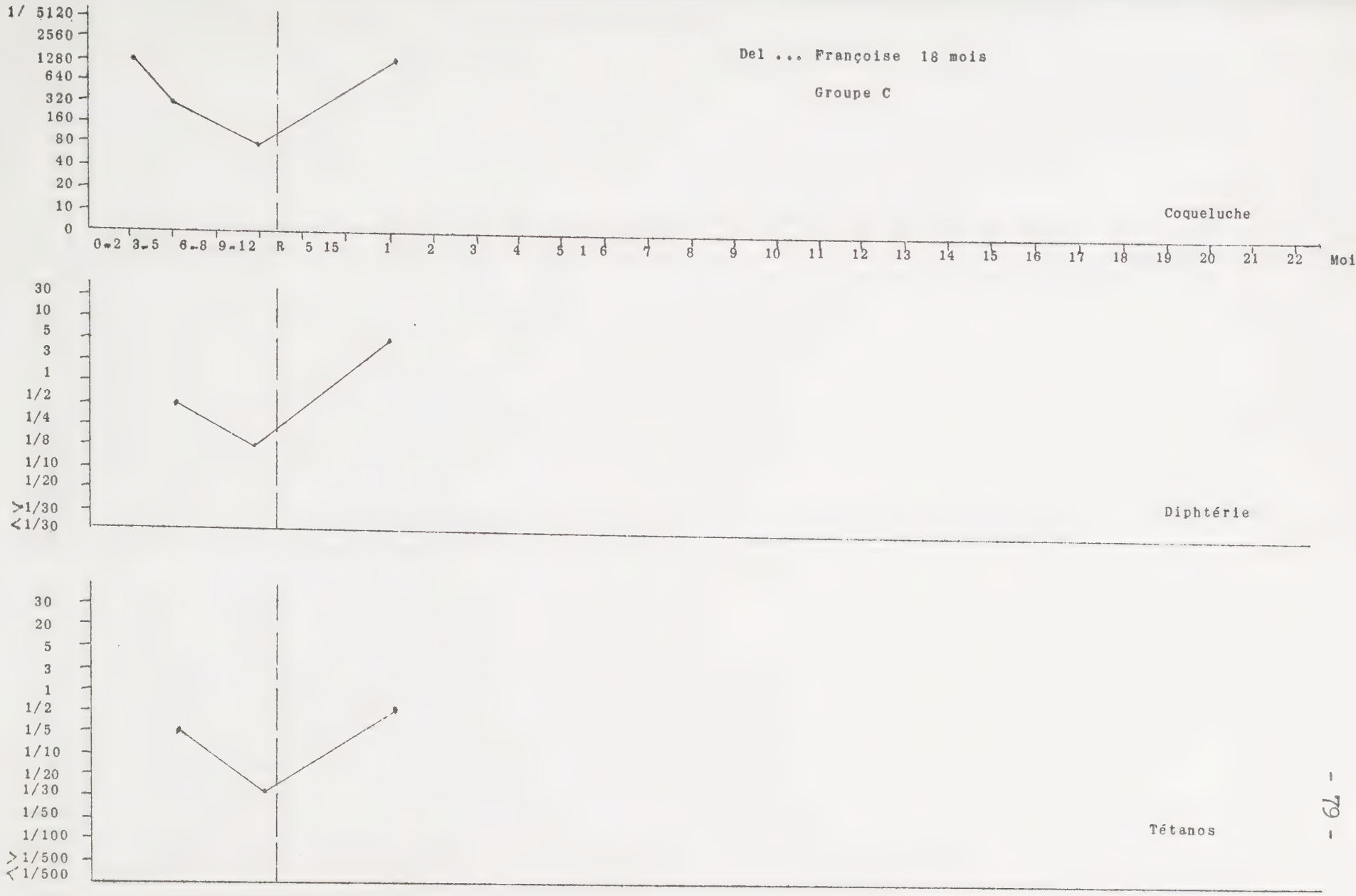

Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500

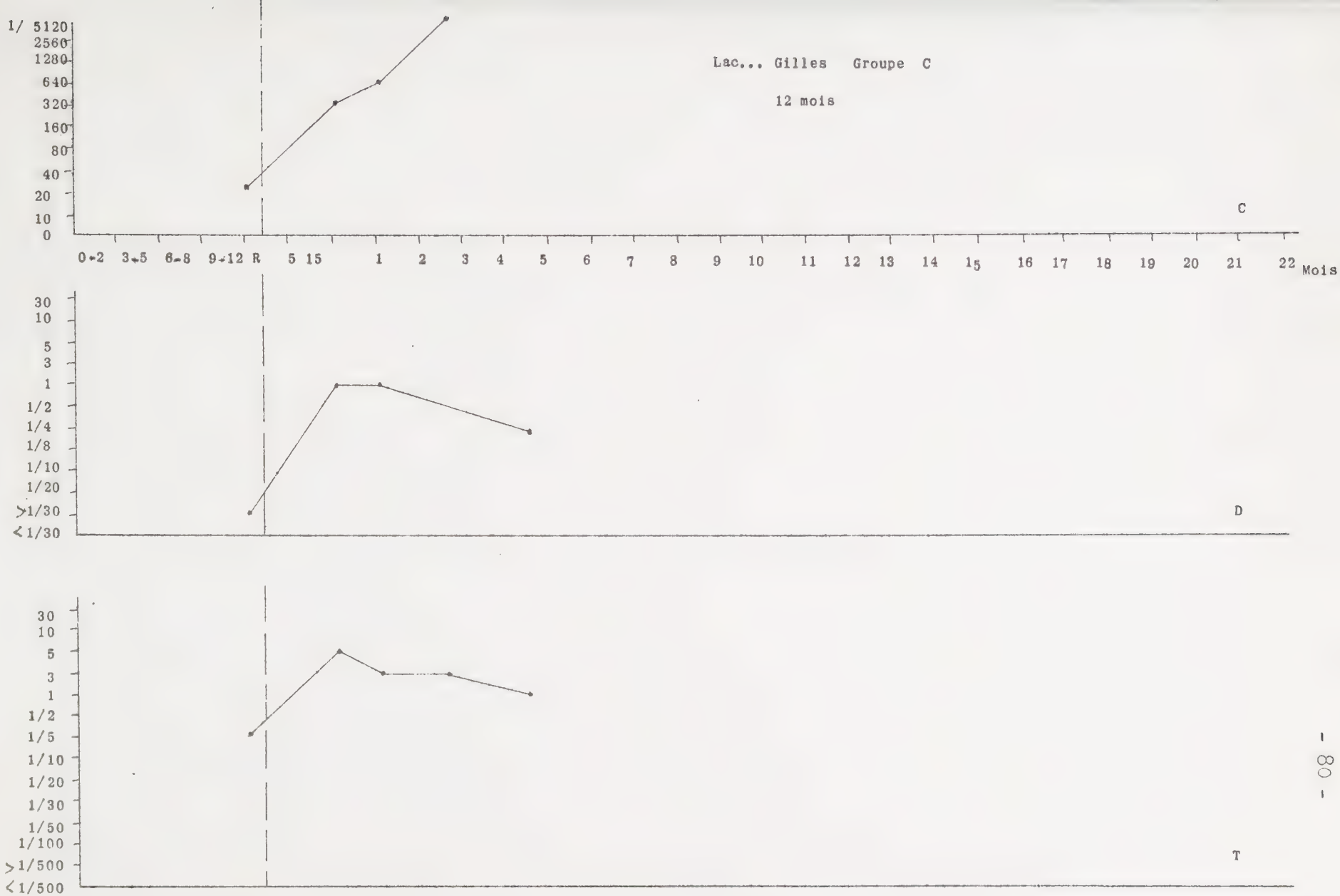

Dyv... Fabienne 6 mois
groupe B
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mo
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
> 1/30
< 1/30
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
> 1/500
< 1/500
Tétanos

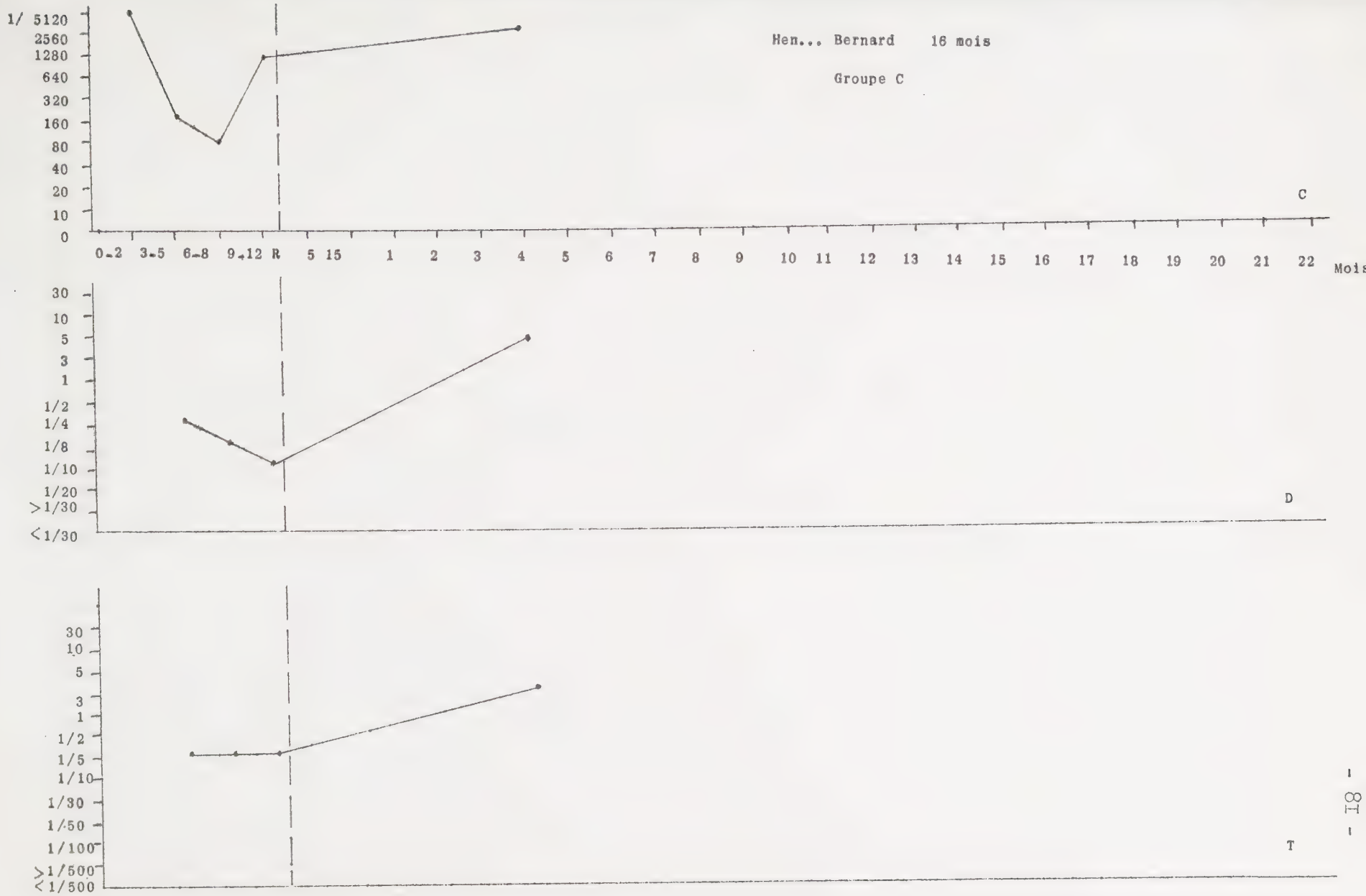

Piv... Alain 9 mois
Groupe
1/ 5120
2560
1280
660
320
160
80
40
20
10
0
Coqueluche
0-2 3-6 6-8 5-12 R 5 15j 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1790
<1/30
Dipthérie
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
Tétanos


BBen.... Joël 16 mois
groupe C.
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
≥1/30
<1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500


Sio... Alain 12 mois
Groupe C
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2
3-5
6-8
9-12
R
5 30
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
<1/30
<1/30
Tétanos
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500

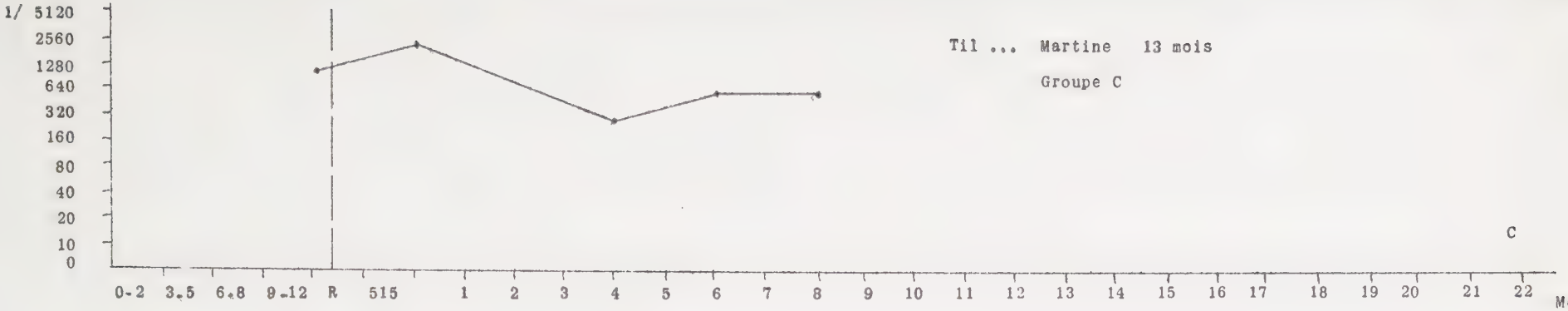

Del ... Françoise 18 mois
Groupe C
Coqueluche
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15 1 2 3 4 5 1 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois
Diphtérie
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
Tétanos
30
20
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500

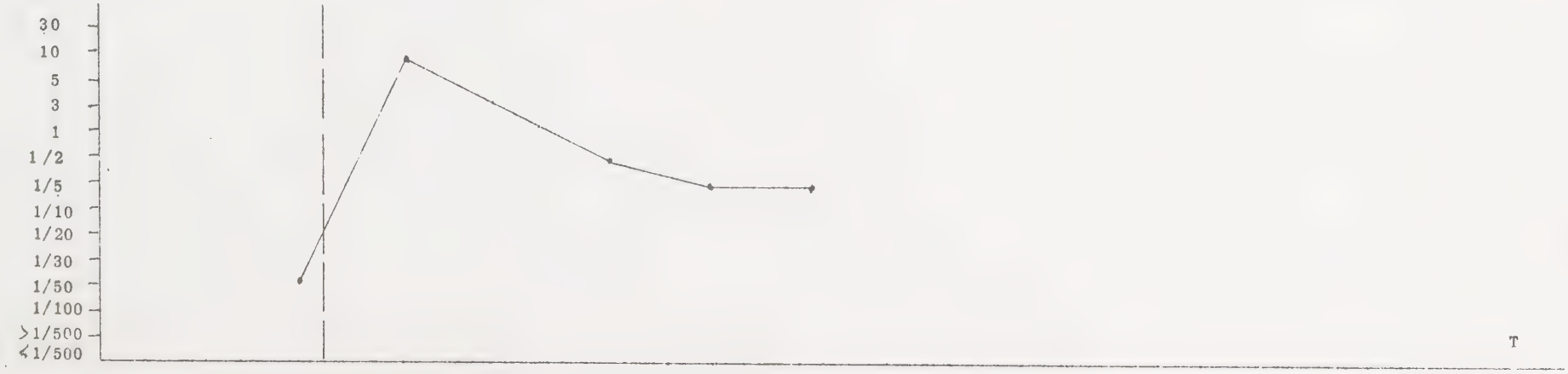

Lac... Gilles Groupe C
12 mois
C
D
T
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
1/5
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 Mois

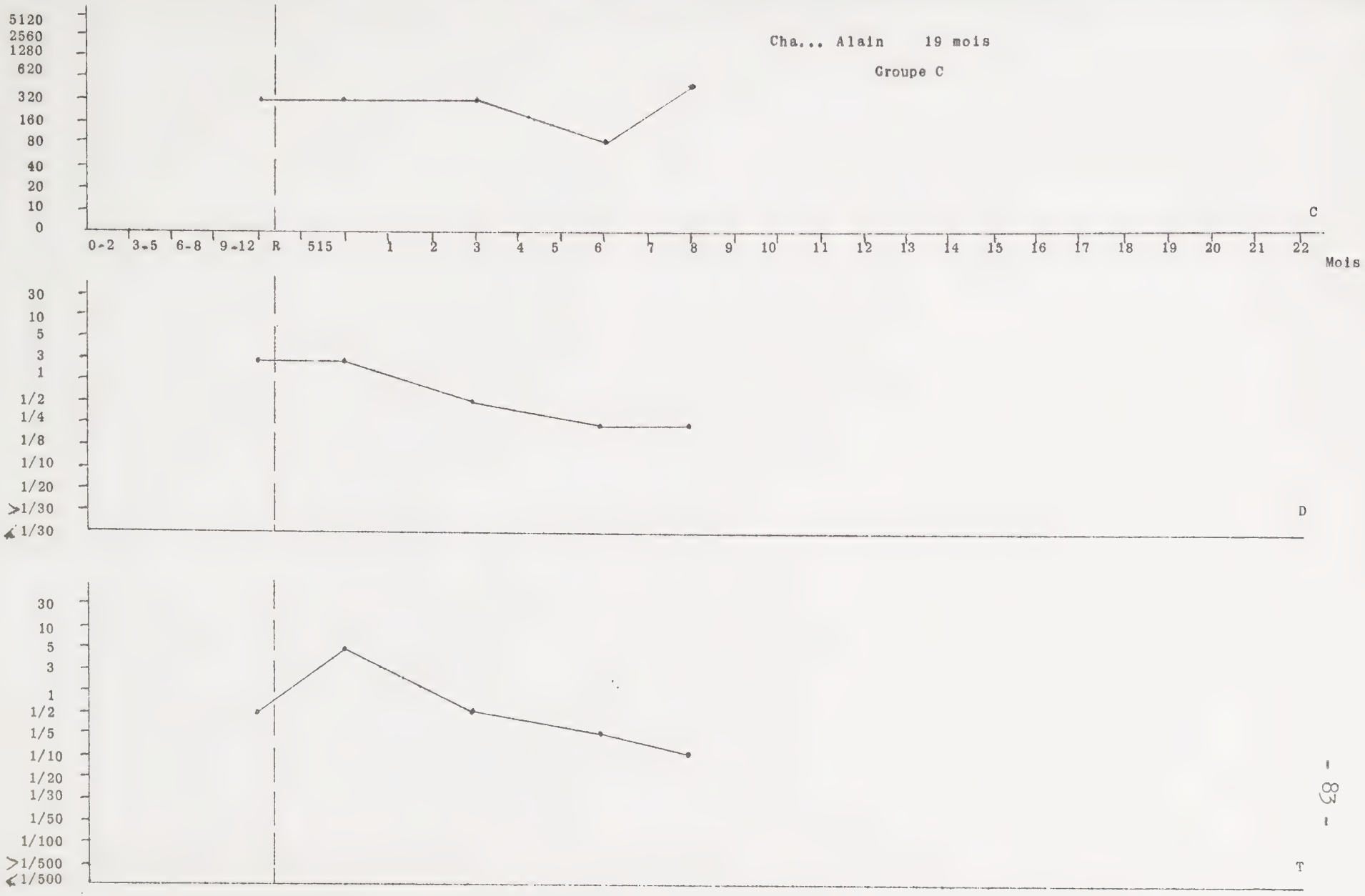

Hen... Bernard 16 mois
Groupe C
1/ 5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
0
C
0-2 3-5 6-8 9-12 R 5 15 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
D
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
T

Til ... Martine 13 mois

Groupe C






Cha... Alain 19 mois
Groupe C
5120
2560
1280
620
320
160
80
40
20
10
0
C
0-2
3-5
6-8
9-12
R
515
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Mois
30
10
5
3
1
1/2
1/4
1/8
1/10
1/20
>1/30
<1/30
D
30
10
5
3
1
1/2
1/5
1/10
1/20
1/30
1/50
1/100
>1/500
<1/500
T

E T U D E E P I D E M I O L O G I Q U E

Nous nous proposons, au cours de cette étude épidémiologique, d'envisager deux problèmes pratiques essentiels :

- l'incidence de la vaccination sur la morbidité et la mortalité (D.T.C.)
- la détermination de la protection réelle des sujets vaccinés, en comparant les différents vaccins, et la qualité de la maladie éventuellement contractée après vaccination.

Selon les statistiques de l'Institut National d'Hygiène, la mortalité de zéro à un an, entre 1954 et 1957, par ordre décroissant est la suivante :

Grippe :	1 698
Coqueluche :	993
Rougeole :	525
Tétanos :	132
Diphtérie:	43
Poliomyélite :	32
Typhoïde :	10

Ces chiffres montrent la gravité de la coqueluche, mais c'est là une notion bien établie. D'autre part, ils révèlent l'importance, moins soupçonnée de la mortalité par Tétanos et Diphtérie chez le nourrisson, dans un pays qui a vu naître G. RAMON !

Cependant, de un à quatre ans, les proportions se modifient nettement :

Grippe :	468
Rougeole :	542
Coqueluche :	353
Diphtérie:	128
Poliomyélite :	100
Tétanos :	55
Typhoïde :	47

Ce qui se traduit, en comparant les deux groupes :

- par la baisse de la mortalité par coqueluche et tétanos;

- l'augmentation de la mortalité par diphtérie.

Ces derniers éléments ont permis à G. RAMON de manifester à l'Académie de Médecine en 1962, son inquiétude devant la négligence de la population française envers les vaccinations obligatoires. et R. MANDE pense que la proportion d'enfants vaccinés contre la diphtérie atteint seulement 60 %...

Quant au tétanos, P. MELNOTTE note sa régression nette chez le très jeune enfant depuis la Loi du 7 septembre 1948, et la mortalité atteint actuellement, dans des proportions de plus en plus importantes, l'adulte au-delà de cinquante ans.

Ainsi, la coqueluche demeure la maladie la plus redoutable pour l'enfant de moins de un an. D'après les statistiques de l'Institut National de l'Hygiène :

- 50 % des enfants décédés de coqueluche ont moins de six mois,
- 70 % ont moins de un an.

C'est donc pour cette affection que le problème de la prophylaxie se pose avec le plus d'acuité.

Et il devient alors fort intéressant de comparer les statistiques françaises avec celles de certains pays où la législation, la pratique médicale de même que la publicité toujours maintenue, obtiennent une prophylaxie particulièrement efficace.

La morbidité diphtérique est ainsi représentée :

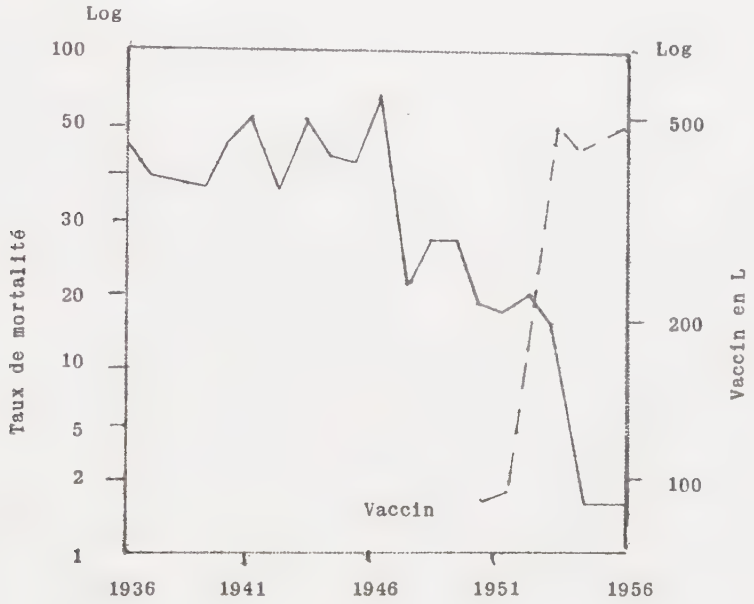
	1953	1955
France	2 514	82
Angleterre	266	13
Suède	13	0
Danemark	9	0
Norvège	7	1

Dans un pays comme la Suède qui comprend 7 millions d'habitants,

tous les enfants reçoivent la vaccination D.T.C. dès l'âge de trois mois. Il n'y a eu aucun décès par la diphtérie en 1955, et aucun décès par la coqueluche en 1957. De tels arguments ne sont-ils pas assez éloquents pour que l'on reprenne en France le problème des obligations légales des vaccinations, et que l'on adopte ce principe de vacciner le plus tôt possible ?

Aux Pays-Bas, J. de HAAS estime que le nombre des victimes par coqueluche entre 1956 et 1959, est de 30 par an, alors qu'il est estimé à 700 pour la France au cours de ces dernières années.

Rappelant dans une importante étude statistique l'influence de la vaccination anticoquelucheuse sur la mortalité (Tableau XIV), il pense que ces taux doivent encore baisser par une extension plus intense de la vaccination précoce.



Taux de mortalité des enfants de 0 à 4 ans par coqueluche. (J. de HAAS) pour 100 000

Tableau XIV

La Diphtérie et le Tétanos, s'ils n'ont pas totalement disparu en France, soulèvent en fait peu de problèmes dans les crèches de jeunes enfants. Par contre, la Coqueluche est responsable d'épidémies importantes de sorte que c'est essentiellement cette affection qui retiendra notre attention.

L'étude épidémiologique de la coqueluche en France a été entreprise sur une grande échelle par J. ZOURBAS, dans les crèches du département de la Seine. Nous en rappellerons les données essentielles.

Le tableau XV établit une comparaison entre deux populations identiques vivant en permanence dans les mêmes crèches, et dont la seule différence réside dans l'absence ou l'existence d'une vaccination anti-coquelucheuse antérieure.

Etude comparée de la morbidité coquelucheuse chez les non-vaccinés et chez les vaccinés dans l'ensemble des crèches du Département de la Seine de 1952 à 1958

Années	Nombre total d'enfants observés chaque année	Enfants non vaccinés			Enfants vaccinés		
		Nombre total d'enfants observés chaque année	Nombre de coqueluche cheux	Taux de morbidité %	Nombre total d'enfants observés chaque année	Nombre de coqueluche cheux	Taux de morbidité %
1952	2 284	1 780	232	14,38	504	35	7
1953	2 270	1 114	93	8,34	1 156	22	1,9
1954	8 774	6 378	174	2,70	2 396	22	0,9
1955	9 407	5 511	170	2,60	2 896	20	0,7
1956	9 688	6 413	173	2,60	3 285	26	0,7
1957	8 291	3 620	141	3,89	3 897	36	0,9
1958	8 759	3 545	117	3,75	5 214	18	0,34
Total 1952-1958	49 483	29361	1100	3,71	19 348	179	

Tableau XV

Pendant sept ans, de 1952 à 1958, l'observation annuelle de 49.483 nourrissons permet de déterminer un taux de morbidité de

- 3,71 % chez les non-vaccinés,
- 0,87 % chez les vaccinés.

Mais il faut remarquer que le taux de morbidité chez les vaccinés baisse brutalement de 0,9 à 0,34 % entre 1957 et 1958 : ceci traduit la conséquence directe de l'utilisation plus grande de vaccins adsorbés.

Des résultats concordants sont obtenus par l'étude comparative du taux de la morbidité coquelucheuse des vaccinés selon la nature du vaccin utilisé. Le Tableau XVI, page 89, résume cette étude effectuée pendant 5 années, entre 1954 et 1958 :

- 112 coqueluches ont été recensées parmi 8 871 nourrissons vaccinés avec des vaccins non adsorbés : taux de morbidité de 1,26 %;

- 6 coqueluches sont survenues parmi 8 817 nourrissons avec des vaccins adsorbés : taux de morbidité de 0,068 %.

Le taux de morbidité est donc, pour des enfants vivant dans les mêmes conditions de milieu, dix-huit fois plus faible lorsqu'on utilise un vaccin adsorbé.

	Etude comparative du taux de morbidité coquelucheuse des nourrissons immunisés avec des vaccins non adsorbés ou adsorbés dans l'ensemble des crèches du Département de la Seine de 1954 à 1958					
	Vaccins non adsorbés DTC Pasteur ou DTC Mérieux			Vaccins adsorbés Perthydral et DTC Perthydral		
Années	Nombre total de vaccinés	Nombre de coquelu-cheux chez les vacci-nés	Taux de morbidité %	Nombre total de vaccinés	Nombre de coquelu-cheux chez les vacci-nés	Taux de morbidité %
1954	1574	22	1,4	822	0	0
1955	2030	20	0,9	866	1	0,1
1956	2201	22	0,9	1084	3	0,27
1957	1591	35	2,2	2306	1	0,04
1958	1475	13	0,88	3739	1	0,026
Total 1954-1958	8871	112	1,26	8817	6	0,068

Tableau XVI

Une enquête épidémiologique plus précise a pu être entreprise de 1952 à 1958, grâce à l'étude minutieuse de chaque épidémie de crèche et du comportement des sujets contacts soumis à des contaminations souvent nombreuses et prolongées.

Le taux de protection a pu être calculé de façon précise pour ces six années d'observation groupant 1 336 sujets-contacts.

Tandis que parmi les non-vaccinés, 71 % des sujets contractèrent la coqueluche, les nourrissons vaccinés avec des vaccins adsorbés ont été protégés dans la proportion de 98 %, et les nourrissons vaccinés avec des vaccins non-adsorbés dans la proportion de 64,1 %

Protection contre la coqueluche des enfants vaccinés et séro-protégés soumis à une contamination du rable due aux non vaccinés en contact entre 1952 et 1957

Nombre de crèches contaminée par rapport à l'ensemble des crèches observées	Nombre de sujets contacts	Anciens coqueluchoux protégés	Non Vaccinés		Non vaccinés séro-protégés				Partiellement vaccinés (2 injections)		Totalements vaccinés			
					globulines humaines		globulines équines				vaccins non absorbés		vaccins absorbés	
			Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades
1952 (6c sur 19)	159		59	47	15				31	12			54	5
1953 (7c sur 35)	169	3	43	19	1				29	2			96	
1954 (3c sur 40)	108	9	60	26	7	3			2		1	1	29	
1955 (5c sur 48)	113	3	8	6			42		24	2			36	1
1956 (16c sur 126)	260	10	54	46	14	1	85	5	14	8	28	6	53	2
1957														
1er Trim. (6c sur 146)	132	9	24	21	11	1	44	5	1	1	19	5	24	
2e Trim. (8c/151)	181	2	32	31	12	1	59	3	8		11	9	57	
3e Trim. (9c/147)	127	4	37	27	20	12	14		8	1	3	1	41	
4e Trim. (4c/147)	97	5	8	8	44	2	20		4	4	2	1	4	
Total 1952-1957	1336	45	325	231	124	20	264	13	121	31	64	23	393	8
Taux de Protection												64,1%		98%

TABLEAU XVII

Ces résultats sont à rapprocher de ceux publiés par d'autres auteurs.

Ainsi, R. DEBRE et J. ZOURBAS observent pendant trente mois 250 enfants, protégés par un vaccin à l'hydroxyde d'alumine : 44 sont en contact certain avec des coquelueheux, et 4 seulement contractent la coqueluche, soit un taux de protection de 91 %.

SAKO, en 1945, vaccine 1850 enfants de moins de trois mois, par un vaccin à l'alun précipité. Sur 159 contaminations familiales, il y aura 30 coqueluches, soit :

- protection : 81,5 %
- échec : 18,5 %

Dans une série témoin d'enfants non-vaccinés, 127 coqueluches se sont déclarées parmi 149 contaminations, soit un taux de protection de 13 %.

Enfin, B. VAHLQUIST (Uppsala) étudie l'épidémiologie de la coqueluche en comparant deux groupes d'enfants :

- Le premier groupe est représenté par des nourrissons vaccinés entre trois et six mois par un vaccin triple D.T.C. adsorbé par du phosphate d'alumine, et comprend 315 enfants.

- Le second groupe, ou groupe témoin, est représenté par 299 enfants du même âge, mais non vaccinés. (Tableau XVIII)

Incidence de la coqueluche chez les enfants vaccinés et ceux non vaccinés

	Total	Sujets atteints	Temps d'observation	Maladies pour 1 000 mois d'observation
Vaccinés	315	9	15.828	0,57
Non vaccinés	289	55	11.964	4,6

Tableau XVIII

Afin de rendre les résultats comparables à ceux de l'enquête du British Medacal Research Council, le nombre de malades a été calculé par milliers de mois d'observation.

Il ressort du tableau ci-dessus, réalisé par B. VAHLQUIST, que la fréquence de la morbidité coquelucheuse est, chez les sujets témoins, huit fois plus grande que chez les enfants ayant reçu le vaccin triple.

Si on compare les deux groupes sous l'angle de la sévérité de la coqueluche, il apparaît que les cas parmi les témoins ont beaucoup plus fréquemment présenté un cours sérieux ou de sévérité moyenne, ainsi que le montre le tableau XIX.

Répartition des sujets atteints de coqueluche d'après la gravité de l'évolution de la maladie.

	Cas certains	dont		
		cas graves	cas moyens	cas légers
Vaccinés	9	0	2	7
Non vaccinés	55	19	22	14

Tableau XIX

EPIDEMIOLOGIE DE LA COQUELUCHE DANS LES CRECHES DU DEPARTEMENT DE LA SEINE EN 1961

108 cas de coqueluche ont été déclarés dans 45 crèches. Une enquête épidémiologique systématique, effectuée dans chaque établissement par J. ZOURBAS, a permis de retrouver 119 cas étiquetés "coqueluches" , et a révélé que les circonstances d'apparition étaient variables :

- 15 fois, l'enfant eu la coqueluche avant l'entrée dans la crèche, et 14 fois en vacances ou après la sortie de l'établissement.

- 12 fois, une trachéite s'est déclarée à la crèche même mais il n'a pas été possible de confirmer le diagnostic de coqueluche, et les non vaccinés au contact n'ont pas été contaminés.

- Enfin, dans une crèche, l'éviction a été si précoce que la contamination de la collectivité ne semble pas avoir eu lieu.

Par contre, dans 30 crèches sur 45, il a été possible d'étudier 32 contaminations collectives réparties assez régulièrement au cours de l'année.

Les dortoirs des petits ont été fréquemment contaminés (dans une crèche sur deux) et le nombre des coqueluches chez les nourrissons de moins de un an est assez important (37 cas sur 77). Ces faits doivent nous inciter à vacciner dès l'âge de 3 mois, afin de protéger plus efficacement les très jeunes enfants chez lesquels la coqueluche est représentée comme une très grave maladie.

Les 77 coquelucheux et les 518 sujets contacts non contaminés sont étudiés en détail (Tableau XX).

a) Le taux de morbidité des non vaccinés est de 42,1 % (48 cas parmi 114). Ils sont relativement modérés grâce à l'action favorable de la vaccination qui s'exerce indirectement sur la collectivité non vaccinée en vertu de la rupture de la chaîne de transmission qu'elle provoque (62 % des vaccinés et 14 % de séro-protégés pour 19 % de non vaccinés).

b) Le taux de protection conféré par les globulines spécifiques est très satisfaisant (47 %).

c) Chez les vaccinés, le taux de morbidité coquelucheuse varie, comme nous l'avons souligné dès 1947, selon la nature des vaccins utilisés. Nous avons noté 5 coqueluches parmi 25 nourrissons immunisés avec des vaccins non adsorbés (taux de protection de 79,2 %) et 13 coqueluches parmi 305 sujets contacts immunisés avec des vaccins D.T.C. adsorbés (taux de protection de 95,8 %).

Une étude des crèches contaminées, en fonction de l'importance de

la contamination (unique ou brève, multiple ou prolongée) met en évidence la supériorité indiscutable des vaccins adsorbés lorsque les contaminations sont multiples et prolongées. Le taux de protection des sujets immunisés à l'aide de vaccins non adsorbés, s'abaisse alors à 75 % tandis que celui des nourrissons immunisés avec le D.T.C. adsorbé se maintient à 92,9 %.

Et il convient de signaler que, parmi les 12 sujets contacts vaccinés avec des vaccins adsorbés et ayant contracté la coqueluche, six d'entre eux n'avaient pas été correctement immunisés (dans deux cas, l'intervalle vaccinal entre la première et la deuxième injection était de deux mois, et dans quatre cas, l'injection de rappel n'avait pas été pratiquée). Si l'on ne tient plus compte de ces vaccinations irrégulières ou incomplètes, il ne reste plus que 6 coqueluches parmi 163 sujets contacts immunisés avec des vaccins adsorbés et le taux de protection est alors de 96,4 % dans les 18 crèches fortement contaminées et de 97,7 % dans l'ensemble des 30 crèches contaminées.

En résumé, ces études épidémiologiques permettent de mettre en évidence des faits valables pour les collectivités de nourrissons en crèches.

- La fréquence relative de la coqueluche (177 cas) malgré l'effort de vaccination très important qui a permis une baisse spectaculaire de la morbidité.
- La fréquence des contaminations dans les dortoirs des petits et le nombre relativement important des coqueluches chez les nourrissons de moins de un an dont les contacts interhumains sont moins fréquents et moins prolongés que ceux des enfants qui marchent et se déplacent.
- L'efficacité indiscutable des vaccins adsorbés qui assurent une protection quasi-totale à la condition que l'intervalle vaccinal soit respecté et que l'injection de rappel soit pratiquée 12 mois après la première injection.

Une vaccination anticoquelucheuse pratiquée plus régulièrement

Epidémiologie de la coqueluche en 1961 dans 30 crèches de la Région Parisienne sousmises à 32 contaminations cutanés

EVALUATION GLOBALE

Ensemble des crèches contaminées	Nombre de sujets contacts	Anciens coqueluchéux protégés	Non vaccinés		Non vaccinés séro-protégés				Partiellement vaccinés (2 injections)		Totalement vaccinés			
					globulines humaines		globulines équines				Vaccins non absorbés		vaccins absorbés	
			Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	Malades	Total	malades
Sujets contacts	595	5	114	48	114	3			33	8	24	5	305	13
Morbidité				42,1 %		2,6%				24,2%		20,8%		4,2%
Protection						97,4%				75,8%		79,2%		95,3%
Contaminations par 1 seul cas de coqueluche (12 crèches et 13 contaminations)														
Sujetts contacts		2	51	9	65	0			15	2	8	1	136	1
Morbidité				17%		0				13%		12%		0,7%
Protection						100 %				86 %		87,5%		99,3 %
Contaminations par des cas multiples (18 crèches et 19 contaminations)														
Sujets contacts		3	63	39	49	3			18	6	16	4	169	12
Morbidité				54%		6%				30%		25%		7,1%
Protection						94%				70%		75%		22,9%

TABLEAU XX

et plus systématiquement permet donc d'espérer une réduction encore plus importante du nombre des cas de coqueluches survenant dans les crèches, la morbidité globale pouvant être encore abaissée à moins de 1 %.

Pour remplir au mieux son rôle protecteur, cette vaccination doit être entreprise avec des vaccins adsorbés, dès l'entrée du nourrisson à la crèche et, si ce dernier entre très tôt à la crèche, dès l'âge de trois mois, en priorité.

o

o o

La Coqueluche des Vaccinés

Toutes les vaccinations connaissent des échecs, et celle de la coqueluche n'y échappe pas. Mais, si ces échecs peuvent s'expliquer par des vaccinations mal faites, s'ils peuvent être imputés à des variétés du germe en cause, ou à une mauvaise qualité de l'immunité, car les variations individuelles sont une notion dont la réalité ne doit pas être oubliée, (il est des bons et des mauvais "fabricants d'anticorps"), il faut bien reconnaître, et nous allons le voir au cours de cette étude, que ces échecs sont assez différents selon le vaccin utilisé.

1°) La coqueluche survenant chez les enfants vaccinés avec de la toxine sans corps microbien

En 1940, SINGER-BROOKS observe sur un groupe de 94 enfants vaccinés selon cette méthode, une morbidité de 86,6 %, alors que dans un groupe témoin de 256 enfants, elle est de 85,5 %. Il n'y a donc aucune différence, et ces résultats ont été confirmés en 1946 par GRAVITZ et CAULEY, puis en 1947 par GARA : ces auteurs admettent que le chiffre d'échecs peut se situer en moyenne vers 67 %.

Par contre, ils observent tous que si "le vaccin à la toxine prévient mal contre la coqueluche, il donne du moins beaucoup de formes légères".

Sur 36 cas de coqueluches observées par GRAVITZ et CAULEY :

- 66 % sont des formes légères,
- 20 % " " modérées,
- 14 % " " sévères.

Enfin, les 24 enfants coquelucheux observés par GARA ont réalisé des formes essentiellement bénignes.

2°) La coqueluche chez les enfants vaccinés avec un antigène microbien.

Il est inutile de revenir sur les échecs enregistrés en cas de vaccination insuffisante; quelles qu'en soient les raisons (préparation de vaccin, quantités de fermes, ou fautes de technique), ile ne peuvent prêter à aucune étude valable, par définition même.

Nous n'avons donc en vue que les enfants correctement vaccinés.

A.) Vaccin microbien sans adsorbant.

a) Le pourcentage des échecs.

Nous donnons sous forme de tableau les statistiques des auteurs concernant la vaccination d'enfants de 1935 à 1940, avec des doses totales de 70 à 80 milliards.

Auteurs	Nombre de vaccinés	Nombre de contaminations	Nombre de coqueluches et %	Nombre d de témoins	Nombre de contaminés	Nombre de coqueluches et %
SAUER 1939	2453	"	32 (1,3 %)	1730	"	286 (16,5 %)
SILVERTHORNE et FRASER	747	41	2 (4,8 %)	161	27	85 %
MULLER et FABER	211	29	10 (31 %)	182	32	28 (90 %)
KENDRICK & ELDERING	1815	297	38 (12 %)	2397	273	187 (68,5 %)
SINGER BROOKS	330	64	5,7	200	45	44 (47,7 %)
RAMBAR	379	58	9 (15 %)	140	47	37 (78 %)

Tableau XXI

Ces différents résultats sont rapportés par RAMBAR dans un article publié en 1941. Ils ont pour mérite de prouver la réelle efficacité de l'immunisation, qui réduit fortement la morbidité coquelucheuse.

b) La gravité des formes observées.

En 1938, KENDRICK et ELDERING vaccinent 1815 enfants, et notent 52 cas de coqueluche avec :

- 40 % de formes très légères sans quinte,
- 60 % de formes moyennes.

Dans un groupe de contrôle de 2 397 enfants non vaccinés, on note 348 cas de coqueluches avec :

- 4 % de formes légères sans quinte
- 96 % de formes moyennes ou graves.

En 1943, MILLER, SILVERBERG et SAITO HUMBER observent 7 cas de coqueluches sur 75 contaminations dont :

- 1 forme typique de gravité moyenne,
- 6 formes légères.

Enfin, les études de COPPOLINO, GRAVITZ et CAULEY, et de LAPOINTE donnent des résultats concordants, mettant ainsi en évidence l'intérêt de ce vaccin dans l'atténuation importante des coqueluches contractées.

B.) <u>Vaccin microbien avec adsorbant</u>.

a) Le pourcentage des échecs

α) Vaccin à l'alun précipité.

D'après SAKO (1946), la protection est de 81 % et l'échec de 19 %; le même auteur étudie les contaminations hospitalières chez les vaccinés et compare les résultats avec une série témoin :

Sur 1 850 enfants vaccinés, 153 sont soumis à une contamination hospitalière. Huit coqueluches sont notées : échec : 5 %
protection : 95 %

En 1947, SAKO publie les résultats d'une étude encore plus vaste. Sur 4 000 enfants de moins de 3 mois, immunisés avec un vaccin à l'alun, 493 sont en contact avec des coquelucheux. 13,2 % des vaccinés contractent la coqueluche. Dans une série témoin de 438 enfants non immunisés et à titre d'agglutination nul, 89,7 % contractent la maladie.

Enfin, Madame Th. ZOURBAS observe personnellement 3 coqueluches parmi 10 enfants vaccinés à l'alun.

β) Vaccin à l'hydroxyde d'alumine.

J. ZOURBAS étudie 250 enfants entre 1947 et 1949, et relève 44 contaminations prolongées certaines :

- 14 contacts ont été notés parmi les enfants vaccinés, vivant dans leur famille. Aucun cas de coqueluche n'a été observé.
- Les autres contacts se sont produits dans une crèche municipale où vivent 30 enfants de 6 mois à trois ans, systématiquement vaccinés.

Parmi eux, un enfant contracte la coqueluche dans sa famille et reste en contact dans la crèche pendant huit jours. A la suite de cette contamination, trois enfants contractent la coqueluche, mais sous une forme fruste et de diagnostic difficile. Le dosage des anticorps chez ces trois enfants coquelucheux a été effectué :

- DOM... Nicole : 1/160
- KIR... Josiane : 1/160
- TER... Andrei : 1/80

b) La gravité des formes observées

α) Vaccin à l'alun

SAKO, en 1947, étudie 493 contaminations chez les vaccinés : 65 coqueluches sont notées. Parmi elles, on note :

- 49 formes légères, soit 76 %
- 12 formes moyennes, soit 18 %
- 4 formes sévères, soit 6 %

Le pourcentage des formes sévères passe de 15 % chez les non

vaccinés à 6 % chez les vaccinés.

β) Vaccin à l'hydroxyde d'alumine.

Les coqueluches observées sont toutes des formes bénignes, ainsi que nous venons de le voir. Ceci ne fait que confirmer une fois encore la supériorité indiscutable des vaccins adsorbés.

o
o o

C O N C L U S I O N S

Les différents travaux français ou étrangers étudiés conjointement à nos propres recherches, ont permis de mettre en évidence les faits suivants :

Il est possible de vacciner très précocement, mais c'est essentiellement à partir du troisième mois de vie que le pouvoir d'immunisation du nourrisson semble le plus favorable. Avant cet âge, les résultats obtenus ne sont pas dénués d'intérêt, mais ne peuvent être appliqués à l'ensemble d'une population.

La découverte de G. RAMON des substances adjuvantes de l'immunité permet au mieux la protection de très jeunes nourrissons, l'immunité ainsi obtenue rendant négligeables les phénomènes d'interférence et les éventuelles immunisations passives.

L'observation de plus de quarante mille nourrissons dans les crèches du département de la Seine nous a montrés que les réactions post-vaccinales, si elles se traduisent assez souvent par une réaction locale et générale discrète, ne donnent jamais lieu à une réaction générale grave rigoureusement authentique. Les "accidents véritables" de la vaccination triple associée, aussi rares qu'imprévisibles, sont en fait exceptionnels. Il est difficile d'en rendre responsable la vaccination seule, et ils ne doivent, en aucun cas, constituer un argument suffisant pour réfuter la valeur et l'intérêt de cette vaccination.

L'étude de l'immunisation anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-coquelucheuse de trois groupes de nourrissons vaccinés avec un même vaccin D.T.C. en 1 centimètre cube adsorbé par l'hydroxyde d'alumine :

- entre 3 et 6 mois pour le Groupe A (114 nourrissons)
- entre 7 et 12 mois pour le Groupe B (151 nourrissons)

- entre 13 et 30 mois pour le Groupe C (157 nourrissons) permet d'avancer les notions suivantes :

a) L'immunisation primaire des trois groupes est satisfaisante : après un pic post-vaccinal d'hyperimmunisation dont le sommet se situe un mois après la troisième injection, les titres en anticorps anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-coquelucheux se maintiennent pendant les trois trimestres suivants à des valeurs assurant largement la protection. Les nourrissons vaccinés entre 3 et 6 mois sont aussi bien protégés que des nourrissons vaccinés au-delà de douze mois. L'immunité passive anti-diphtérique n'a pas inhibé l'immunisation active due au vaccin, dans le groupe des nourrissons vaccinés entre trois et six mois.

b) Le même vaccin utilisé pour l'injection de rappel a provoqué dans les trois groupes un "bond immunitaire" :

- à début rapide, dès le quatrième jour, comme il est habituel de l'observer avec des vaccins non adsorbés;
- important, surtout pour le tétanos, mais aussi pour la diphtérie et la coqueluche;
- prolongé et encore très net, au bout de trente jours.

c) L'étude de la durée de l'immunité, complétée par l'injection de rappel, a montré que les valeurs des titres en anticorps sont très satisfaisantes. Chez les nourrissons vaccinés entre trois et six mois, l'immunité anti-tétanique est totale, l'immunité anti-coquelucheuse et anti-diphtérique est encore très solide douze mois après l'injection de rappel.

Enfin, l'étude comparée sérologique et épidémiologique des nourrissons immunisés à l'aide de vaccins adsorbés et non adsorbés, a confirmé la valeur du titrage des agglutinines anti-coquelucheuses dans les collectivités contaminées, et nous permet de conclure :

- à l'efficacité des vaccins adsorbés combinés dès les premiers mois de la vie;
- à la supériorité des vaccins adsorbés sur les vaccins français non adsorbés.

En résumé, l'innocuité, l'efficacité et l'intérêt pratique de la vaccination par le vaccin anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-coquelucheux adsorbé en 1 centimètre cube, dès l'âge de trois mois, méritent d'être soulignés, et tous les efforts doivent être faits pour protéger très tôt et de façon systématique la population infantile, afin de faire régresser non seulement la morbidité diphtérique et tétanique, mais aussi la morbidité et la mortalité provoquées par la coqueluche chez le jeune nourrisson.

o

o o

Vu, le Président de Thèse :

R. FASQUELLE

Vu, le Doyen de la Faculté :

L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BERNARD J.-G., VERDAGUER S., CALVET G.
Conc. Méd. 1960, p. 4 239-4 248.

BRETON A., RATEL J., ROGER F.
Strasbourg Médical 1953. IV, p. 333-338.

BYERS R. et MOLL F.
Pediatrics 1948. Page 4376457.

BARR M., GLENNY A.T. et BUTLER N.R.
Brit. Med. Jour. 1955, pp. 635-639.

BEI LOO CHEN et Coll.
Journ. of Immunol. 1956, 77, n° 3, pp. 144-145.
" " 1957, 79, n° 1, pp. 39-45.

CALALB, POENARU, POZOGI
Arch. Roum. de Path. exp. et de Microbiologie,
1961, XX, n° 2, pp. 181-189.

CATHALA J. et AUZEPY P.
Le Nourrisson 1955, n° 4, pp. 171-183.

CHEVE J., NICOL L., AMOUREUX G, GIRARD O. et ZOURBAS J.
IIIème Rencontre Internationale, Opatija, Sept. 1957.

COCKBURN W.
La Coqueluche, Séminaire organisé par le C.I.E. Paris 1957.
Masson, édit.

DEBRE R.
Journées Pédiatriques 1958, pp. 227-238.

DEBRE R. et ZOURBAS J.
Arch. franç. Pédiat. 1951, VIII, n° 5

DI SANT AGNESE P.
Pediatrics 1949, III, n° 1, p. 20
n° 2, p. 181
n° 3, p. 333.

DONAT N.
Thèse 1960, Paris.

FEIGELSON J.
Soc. de Méd. de Paris, 16-XII, 1960.

GIRARD O., NICOL L., CHEVE J., AMOUREUX G., ZOURBAS J., CARAES Y.
Soc. Franç. de Microbiologie, 1959.

HELLSTROM B.
Brit. Med. Journ. 1962, pp. 1087-1091.

KENDRICK et Coll.
Amer. Journ. - Diseases Children. Vol. 70, p. 25.

LAFFAILLE A., BONNEFOI A., PARIS C.
Revue du Praticien 1958, VIII, n° 13, pp. 1417-1431.

LAPOINTE J.
Hourn. of Pediatrics, Vol. 29, n° 3, p. 363.

LESNE E., COLETSOS-LAFAY L.H., ROBERT A., DELIGNE J.
La Sem. des Hôp. de Paris, 14-1-1957, n° 3, p. 131.

LESNE E., BROYELLE (Mme), et ZOURBAS J.
Sém. des Hôp. de Paris, 1954, n° 46 et 47.

MALLET R.
Le Journal des Diabétiques 1956, n° 39, pp. 9-10.

MANDE R. THEROND Cl., DONNAT N.
Annales de Pédiatrie. Février 1962, pp. 83-89.

MARTIN DU PAN R. et ZOURBAS J.
Praxis 1957, n° 2, pp. 24-30.

MELNOTTE P.
Revue du Praticien, X, n° 5, pp. 517-531.

MILLER J. et RYAN M.L.
Pediatrics 1948, p. 822.

MURANO
Le Nourrisson, 1960, Vol. 48, n° 5, pp. 187-190.

PRUNIER P., JEZEQUEL Ch.
Cahiers Médicaux de France, 1962, p. 351.

RAMON G.
Quarante années de recherches et de travaux, 1957.

RAMON G.
C.I.E. 1962, p. 79.

RAMON G., LELONG M., RICHOU R., ROSSIER A.
Revue d'Immunologie, 1950, n° 1, p. 2 et n° 2, p. 8.

SAKO W.
J.A.M.A. Vol. 127, pp. 379-384, 1945.
Pediatrics, Vol. 30, n° 1, p. 29, 1947.

SAUER L. et TUCKER
Amer. Journ. of Public Health - Vol. 32, n° 4, p. 385.

SCLAFER S.
Journées de pédiatrie, 1957, p. 293. Edit. Lanord, Paris.

SOHIER P.
La Coqueluche, C.I.E. Paris, p. 2957.

TAYLOR I.
Symposium on Immunization in Childhood. Londres 1959
Livingtone éditeur.

THEVENET S.
Rev. d'Hygiène et de Méd. scolaires et univers. 1961, Tome 19.
n° 1, pp. 42-45.

UNGAR J.
Séminaire sur la Coqueluche. Rev. Immunol. 1958, n° 22, p. 293.

VAHLQUIST B., HOGKSTEDT C.
Pediatrics 1949, IV, p. 401.

VAHLQUIST B.
La Coqueluche, Sém. organisé par C.I.E. Paris 1959, pp. 169-178.

ZOURBAS Th.
Thèse, Paris 1950.

ZOURBAS J. et CHEVE J.
Rev. d'Hygiène et de Méd. Soc. 1961. IX, n° 2, pp. 114-146.

ZOURBAS J.
Ann. de l'Institut Pasteur 1959, Vol. 97, pp. 794-817.
La Coqueluche, C.I.E., 1957, Masson édit.
Revue d'Immunologie, 1958, Vol. 22, n° 4, pp. 352-395.
" " 1960, Vol. 24, n° 1 et 2, pp. 100-120.
Revue de Méd., n° 3.

o
o o

TABLE DES MATIERES

I -Introduction — Pages

1 - L'immaturité immunologique du nourrisson 3
2 - Rôle de l'"adsorbant" 9

II - Etude clinique

1 - Composition du vaccin - Injections 16
2 - Indications 18
3 - Contre-indications 19
4 - Les réactions locales 27
5 - Les réactions générales 29
6 - Les Accidents graves 31

III - Etude immunologique

1 - Matériel d'étude 38
2 - Les titres protecteurs 39
3 - Immunité passive 51
4 - Immunisation primaire 54
5 - Effet de rappel 59
6 - Durée de l'Immunité 61

IV - Etude épidémiologique

1 - Vaccins et Morbidité 84
2 - Etude comparative des vaccins 88
3 - Epidémiologie de la coqueluche dans les crèches de la Seine en 1961 92
4 - La Coqueluche des vaccinés 97

V - Conclusions 102

VI - Bibliographie 105